

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1969

N°

672

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

PARROT Christian André

né le 22 Janvier 1939 - Paris XIIe

Présentée et soutenue publiquement le

1969

C O N T R I B U T I O N A L ' E T U D E D U

T E S T I C U L E F E M I N I S A N T

(à propos d'une observation personnelle)

Président : M. F. LEPAGE, Professeur

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1969

N° _____

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

PARROT Christian André

né le 22 Janvier 1939 - Paris XIIe

Présentée et soutenue publiquement le

1969

C O N T R I B U T I O N A L ' E T U D E D U

T E S T I C U L E F E M I N I S A N T

(à propos d'une observation personnelle)

Président : M. F. LEPAGE, Professeur



1/3/1968

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Beynard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Coste (F.), Debré (R.), Dechaume (M.), Galliard (H.), Gaudard d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lacomme (M.), Lamy (M.), Laroche (G.), Lelong (M.), Lévy (Melle J.), Lévy-Solal -E.), Lian (C.), Maduro (R.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (K.), Renard (G.), Sènèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Turpin (R.), Verne (J.).

DOYEN.	Georges BROUET
1er ASSESSEUR.	Daniel BARGETON
2e ASSESSEUR.	Jean GOSSET

A. - CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

MM.	
Anatomie	DELMAS (A.)
-	HUARD (P.)
à titre personnel.	CABROL (Ch.)
- -	OLIVIER (G.)
Anatomie et Cytologie pathologiques.	DELARUE (J.)
à titre personnel.	NEZELOF (Ch.)
- -	ORCEL (L.)
Biochimie médicale.	JAYLE (M.-F.)
- -	DESGREZ (P.)
- -	POLONOVSKI (J.)
Chimie Pathologique.	SCHAPIRA (G.)
à titre personnel.	CARTIER (P.)
- -	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale (à titre personnel).	BOURLIERE (F.)
- -	HARTMANN (L.)
Biophysique médicale.	BUGNARD (L.)
- -	DJOURNO (A.)
- -	DOGNON (A.)
à titre personnel.	KELLERSHOHN (L.)
- -	GOUGEROT (L.)
- -	ROUCAYROL (J.Cl)
Cancérologie expérimentale.	MATHE (G.)
Génétique fondamentale.	LEJEUNE (J.)
Histologie et Embryologie.	COUJARD (R.)
- -	TUCHMANN-DUPLESSIS
à titre personnel.	RACADOT (J.)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552220_0013

Microbiologie.....	MM. FASQUELLE (R.)
Bactériologie et Virologie.....	TOURNIER (P.)
à titre personnel.....	BARBIER (P.)
Parasitologie.....	LARIVIERE (M.)
Pathologie expérimentale et comparée.....	MERKLEN (F. P.)
à titre personnel.....	LOEPER (J.)
Pharmacologie.....	BOISSIER (J. R.)
-	LECHAT (P.)
Physiologie.....	BARGETON (D.)
-	MALMEJAC (J.)
-	PARROT (J.)
à titre personnel.....	DEJOURS (P.)
Physiologie et biologie appliquée aux sports...	SCHERRER (J.)

B. - CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

1° MEDECINE

Biologie médicale.....	FAUVERT (R.)
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie	COURY (Ch.)
Hygiène et Médecine préventive.....	BOYER (J.)
Médecine du Travail.....	DESOILLE (H.)
Médecine légale, droit médical et déontologie.....	DEROBERT (L.)
Pathologie exotique.....	BRUMPT (L. C.)
Pathologie médicale.....	BUGE (A.)
- -	BRICAIRE (H.)
- -	CORNET (A.)
- -	HOUSSET (E.)
- -	LAROCHE (Cl.)
à titre personnel.....	AZERAD (E.)
- -	BOUR (H.)
- -	BROCARD (H.)
- -	CAROLI (J.)
- -	FACQUET (J.)
- -	LAMBLING (A.)
- -	LAUNAY (Cl.)
- -	PAYET (M.)
- -	PERRAULT (M.)
- -	SIGUIER (F.)
- -	WORMS (R.)
- -	BOUVIER (J.)
Pathologie respiratoire.....	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales....	MAURICE (P.)
Thérapeutique.....	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée.....	MARCHE (J.)

Chaires de Cliniques :

Clinique cardiologique (Bouicaut).....	LENEGRE (J)
- (Broussais).....	SOULIE (P)
Clinique dermatologique (Saint-Louis).....	DUPERRAT (F)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis).....	DEGOS (R)
Clinique endocrinologique (Pitié).....	DECOURT (J)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard).....	MOLLARET (P)
à titre personnel.....	BASTIN (R)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne).....	DELAY (J)
à titre personnel (neuro-psychiatrie).....	PICHOT (P)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière).....	CASTAIGNE (P)
Clinique neurologique (Salpêtrière).....	GARCIN (R)
à titre personnel.....	LHERMITTE (F)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L)
Clinique des maladies du sang (Broussais).....	BERNARD (J)
à titre personnel (hématologie).....	ANDRE (R)
- - -	BOUSSER (J)
- - -	DREYFUS (B)
(Bicêtre.....	DEPARIS (M)
) Broussais.....	MILLIEZ (P)
(Cochin.....	PEQUINOT (H)
Cliniques Médicales) Hotel-Dieu.....	BARIETY (M)
(Pitié.....	DREYFUS (G)
) Saint-Antoine.....	BOUDIN (G)
(- -	CONTE (M)
) - -	KOURILSKY
Clinique médicale propédeutique (Broussais).....	JUSTIN-
	BESANCON (L)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine).....	LEMAIRE (A)
Clinique et Séméiologie médicales (Antoine-Chantin).	DOMART (A)
Séméiologie médicale (Lariboisière).....	BOUVRAIN (Y)
- - (Pitié).....	RAMBERT (P)
- - (Rothschild).....	WOLFROMM (R)
Clinique d'Hydrologie et de Climatologie (Bichat)...	DEBRAY (Ch)
à titre personnel.....	GIBERTON (A)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu).....	DEROT (M)
Clinique néphrologique (Neker).....	HAMBURGER (J)
à titre personnel.....	RICHET (G.)
- -	GROSNIER (J)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)...	ROYER (P)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades).	MOZZICONACCI
Clinique médicale infantile et de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)...	MARIE (J)
Clinique de pédiatrie (Trousseau).....	BRISSAUD
à titre personnel.....	LESOBRE (R)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul).....	THIEFFRY (S)

Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin).....	MERLE D'AUBIGNE (R)
(Foch).....	PADOVANI (P)
(Beaujon).....	CAUCHOIS (J)
Clinique traumatologique et orthopédique (Raymond-Poincaré)...	JUDET (R)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades).....	FEVRE (M)
à titre personnel.....	CHIGOT (P.L.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais).....	DUBOST (Ch)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)...	MATHEY (J)
à titre personnel.....	GAUDART D'ALLAINES
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)	HUGUIER (J)
Clinique obstétricale (Baudelocque).....	LEPAGE (F)
- - (Saint-Antoine).....	MERGER (R)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal).....	VARANGOT (J)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié).....	DAVID (M)
à titre personnel	LEBEAU (J)
Clinique ophtalmologique (Cochin).....	BREGEAT (P)
- - (Hotel-Dieu).....	OFFRET
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière).....	AUBRY (M)
Clinique stomatologique (Salpêtrière).....	CERNEA (P)
Clinique urologique (Cochin).....	ABOULKER (P)
- - (Necker).....	COUVELAIRE (R)

C - PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.
Anatomie.....	GILLOT (Cl)
Anatomie pathologique.....	GOUYGOU (Ch)
Bactériologie	CHRISTOL (D)
Bactériologie.....	LE MINOR (L)
	(CARTIER (P)
Biochimie médicale.....	) GONNARD (P)
	(NORDMANN (J)
Chirurgie.....	CERBONNET (G)
	(BESSIS (M)
Hématologie.....	) BILSKI-PASQUIER (G)
	(BLANCHER (G)
Hygiène.....	) CORRE-HURST (Mme L)
	(
Médecine légale.....	(CECCAL (P)
	) HADENGUE (A)
	(FOURNIER (E)
Médecine générale.....	AUSSANNAIRE (M)
Maladies infectieuses.....	DUPONT (V)
Neuro-psychiatrie.....	TARDIEU (G)
Pédiatrie.....	ROSSIER (A)
	(COURSAGET (J)
Physique médicale.....	) GREMY (F)
	(PELLERIN (P)

MM.

Hygiène et Clinique de la première enfance (Trousseau).....	LAPLANE (R)
à titre personnel.....	POLONOVSKI (Cl)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec).....	BROUET (G)
à titre personnel.....	KREIS (B)
- - - - -	MEYER (A)
Clinique de rééducation motrice.....	GROSSIORD (A)
Electroradiologie.....	LEDoux-LEBARD (M)
- - - - -	LEFEBVRE (J)
Radiologie médicale.....	DESGREZ (H)
à titre personnel.....	FISCHGOLD (H)
- - - - -	TUBIANA (M)
- - - - -	CHERIGIE (E)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin).....	DELBARRE (F)
Clinique rhumatologique (Lariboisière)	SEZE (S. de)
Clinique toxicologique (Fernand-Widal)	GAULTIER (M)

2° CHIRURGIE

Anesthésiologie.....	VOURC'H (G)
Pathologie chirurgicale.....	LAURENCE (G)
- - - - -	KUSS (R)
- - - - -	N....
à titre personnel.....	RAMADIER (J)
Physiologie et pathologie obstétricales	MORIN
Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale.....	MONSAINGEON (A)

Chaires de Cliniques :

Clinique carcinologique (Gustave-Roussy)...	DENOIX (P)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker).....	REDON (H)
à titre personnel.....	BREHANT (J)
(Beaujon.....	LORTAT-JACOB (J.L.)
) - - - - -	BAUMANN (J)
Cliniques (C chin.....	LEGER (L)
Chirurgicales) Hôtel-Dieu.....	PATEL (J)
(Saint-Antoine....	GOSSET (J)
) Salpêtrière.....	SICARD (A)
(Tenon.....	OLIVIER (Cl)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard).....	ROUX (M)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais).....	POILLEUX (F)
- - - - -	
(Saint-Louis).....	DEBEYRE (J)

Physiologie.....	(DURAND (J)) GIRARD (Fr) (HUGELIN (A)
Stomatologie.....	CHAPUT (Mme A)
Pharmacologie.....	SCHMITT (H)

D - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

pathologie chirurgicale.....	RUDLER (J) Pr. s. ch.
------------------------------	-----------------------

E - PROFESSEURS ASSOCIES

Hormonologie.....	MORICARD (R)
Stastistique médicale et épidémiologie.....	SCHWARTZ (D)
Nephrologie.....	MAXWELL (M)

Secrétaire général de la Faculté.....	M. LENA (J)
Conseiller administratif.....	Mello CHAINTREUIL (G)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque.	
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine.....	M. le Dr HAHN (A)

Conservateurs.....	Mme FORGET (F) Mlles DUMAITRE (P), LAURENT (H), LE NOIR (G)
--------------------	--

Bibliothécaires.....	Mmes CONTET (J) Mlles DUROZOY (M.F.), ROBERGE (D), LE QUANG LINH (G), REUGE (M)
----------------------	---

Par délibération en date du 9 décembre 1789,
l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations
qui lui seront présentées, doivent être considérées comme
propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune
approbation ni improbation.

A mon père

A Monsieur le Professeur F. LEPAGE

Chef de service à la maternité Baudelocque.

Qui m'a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse.

En témoignage de ma respectueuse
gratitude.

A Monsieur le Professeur G. LE LORIER

Chef de service à l'hôpital Rothschild.

Qui m'a inspiré le sujet de cette
thèse et guidé dans sa réalisation.

En reconnaissance de son enseignement.

I N T R O D U C T I O N

Les pseudo-hermaphrodismes sont définis par la discordance entre, d'une part le sexe génétique et le sexe gonadique, d'autre part l'aspect du tractus génital externe.

Le pseudo-hermaphrodisme masculin est caractérisé par un sexe génétique mâle et des testicules, contrastant avec une féminisation plus ou moins importante du tractus génital externe.

Le testicule féminisant est une forme particulière de pseudo-hermaphrodisme masculin ou androgynoïde, forme extrême caractérisée par la coexistence d'un sexe génétique masculin, d'un sexe gonadique mâle et d'une morphologie parfaitement féminine.

Le syndrome du "TESTICULE FEMINISANT" (Morris), ou syndrome de "féminisation totale du testicule" (Kessler) ou encore "pseudo-hermaphrodisme mâle avec féminisation complète", est actuellement une entité clinique bien définie.

Le syndrome du testicule féminisant a été isolé par Schiller en 1940 du cadre plus vaste des pseudo-hermaphrodismes masculins. En 1948 Goldberg et Maxwell rapportent un "cas inhabituel de pseudo-hermaphrodisme masculin". En 1951 Wachstein et Scorza

collige 81 cas publiés dans la littérature internationale (de 1817 à 1953) et se base sur des critères cliniques, (morphotype féminin, absence de pilosité, aménorrhée primaire) et anatomiques (présence de testicules, absence de tractus génital interne) de même Morris, en 1963 relève 185 cas mondiaux, tout en estimant leur fréquence supérieure, car il élimine de la série les cas pré-pubertaires (dont on ne peut prévoir l'orientation pubérale) et les cas typiques, où manque la preuve histologique.

L'étude biochimique a été menée parallèlement à l'étude anatomo-clinique. Finkelstein en 1961, Riandel en 1963, Dray en 1965 se sont attachés à la détermination de la testostérone plasmatique. Griffiths, David, Morris, Kase, French, Plon, Southren entre autres ont étudié la biosynthèse hormonale, à l'aide de précurseurs marqués, sur des incubats de testicule prélevés chirurgicalement. Dray et Southren sont les auteurs qui ont donné des précisions sur le métabolisme périphérique de la testostérone.

Notre contribution à l'étude de ce syndrome consistera :

- en l'apport d'une observation recueillie dans le service du Professeur LE LORIER.
- dans l'étude et le rassemblement des différentes données bibliographiques actuelles. A cette occasion nous adopterons le plan suivant :

- I - CLINIQUE. CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE.
- II - AUTRES ELEMENTS DU DIAGNOSTIC POSITIF.
 - données histologiques
 - données hormonales
- III - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.
- IV - PATHOGENIE : EMBRYOLOGIE ET ETUDE GENETIQUE.
- V - PROBLEMES THERAPEUTIQUES GENERAUX.
 - ASPECT PARTICULIER DU POINT DE VUE PSYCHOLOGIQUE ET JURIDIQUE.

OBSERVATION PERSONNELLE

6 Novembre 1967. GE0.. Clau..., dactylo, jeune fille de 18 ans, est adressée à la consultation de Monsieur le Professeur Le Lorier pour aménorrhée primaire.

Les antécédents de la malade sont assez simples : née à terme, accouchement normal, 3,150 Kgs à la naissance. a contracté dans l'enfance la rougeole et la coqueluche, une hépatite virale à 6ans, une paratyphoïde à 10 ans. au point de vue chirurgical, appendicectomie à 15 ans. Vers 11 ans, a saigné 1 fois 1/2 journée. Les caractères sexuels secondaires, avec développement mammaire sont apparus à 12 ans, mais sans pilosité axillaire ou pubienne. N'est pas réglée, ce qui motive la consultation.

A l'examen. Il s'agit d'une patiente à l'aspect morphologique général parfaitement féminin.

1 m 68 de taille, voix féminine.

Aucune pilosité axillaire, un léger duvet sus-pubien.

Les seins sont normalement développés, l'aréole est toutefois peu pigmentée.

Les grandes lèvres et les petites lèvres sont hypotrophiques.

Le toucher vaginal met en évidence une cavité vaginale courte, 2 à 3 cm, sans cul de sac. On ne perçoit ni col utérin, ni corps ni fond utérin.

Au toucher rectal, on ne perçoit pas d'utérus.

Aménorrhée primaire, absence de pilosité axillaire et pubienne, absence de col utérin font évoquer le diagnostic cliniquement.

En pratique : - différents dosages hormonaux

- la recherche du sexe chromatinien et du sexe chromosomique.

- une coelioscopie.

Données hormonales.

1) examen du 4.6.67

- Volume urinaire 980
 - Créatinine 1,04
 - Prégnandiol 2 mg
 - 17 cétos 18,5 mg
 - Oestrone + oestradiol 5 microgr.
 - DEHA 6 mg
 - A + E 9,5 mg
 - 17 cétos 11 OH 2,5 mg
- Il existe donc un taux bas de prégnandiol.
- Les oestrogènes sont en quantité significative.
- Le plus frappant est un taux élevé des 17 cétostéroïdes avec élévation de la DEHA et de la fraction A + E.

Pour apprécier la part respective de la surrénale et de la gonade, on pratique une épreuve de stimulation-freinage.

2) 3 mg de Dexaméthasone du 26.6. au 1.7.67.

5 000 unités de gonadotrophine chorionique les 26, 28, 30.6.67

Les résultats obtenus sont les suivants :

- Créatinine 1,22
- Prégnandiol traces
- Pregnanetriol 0,6
- Oestriol 5 microgr.
- Oestrone + oestradiol 5 microgr.
- 17 OH 2,6
- DEHA 1,5
- A + E 9,5
- 17 cétos 11 OH 2,5



- Avant le test, le taux des FSH était normal :
unités souris : positif à 30, négatif à 40.

- Interprétation des résultats :

Cette interprétation est délicate : le freinage surrénalien est incomplet, comme on témoigne la chute insuffisante du taux des 17 OH. (Celui-ci devrait normalement chuter au voisinage de 1 mg, or il reste à 2,6 mg)
Il est donc difficile de préciser la part respective des gonades et des surrénales dans le taux constaté des 17 cétos.

Il n'y a pas de réponse lutéale.

Les oestrogènes restent stables : $O_1 + O_2 = 5$ microgr.

$O_3 = 5$ microgr.

Le freinage incomplet laisse supposer que la patiente n'a pas bien pris la Dexaméthasone.

3) Une nouvelle épreuve de stimulation freinage est pratiquée :

2,5 mg de Dexaméthasone du 7.10 au 12.10.67

5 000 unités de gonadotrophines chorioniques du 6.9 au 11.10;67

Les résultats sont les suivants :

- Volume urinaire	1180
- Créatinine	0,99
- Prégnandiol	traces
- Prégnanetriol	1
- $O_1 + O_2$	10
- O_3	10
- 17 OH	0,8
- A + E	11,5

Le freinage cortico-surrénal est quasi total (17 OH à 0,8)
il y a donc une hyperandrogénie gonadique très importante
(A + E = 11,5) associée à l'hyper androgénie surrénalienne
constatée sur les urines de base (DEHA à 6 mg).
Il existe également une réponse oestrogénique.

4) Examen du 6.11.67 : FSH positif à 3 U.S. / 24 h
négatif à 40 U.S.

5) Examen du 14.11.67 :

- Volume urinaire	750
- Créatinine	1,04
- 17 cétos	15,5
- 17 OH	5
- $O_1 + O_2 =$	10
- O_3	5
- DEHA	4.5

Sur ce dosage, on retrouve :

- un taux non négligeable d'oestrogène $O_1 + O_2 + O_3 = 15$
- un taux supérieur à la normale des 17 cétostéroïdes et de la DEHA.

ETUDE DU SEXE CHROMATINIEN ET DU SEXE CHROMOSOMIQUE

Examen du Pr. Lejeune :

Tissu examiné : sang
Formule chromosomique 46 XY
Nombre de cellules examinées 14

Examen du Dr. Mamber :

Frottis buccal : sur les prélèvements pratiqués 2 fois, il n'a été retrouvé aucun corpuscule chromatinien

Ainsi le sexe chromatinien est négatif
le sexe chromosomique est XY

Le même examen est pratiqué chez la soeur de Clau., il montre une formule chromosomique XX, sur 12 cellules examinées.

Le sexe chromatinien est positif : sexe chromatinien buccal 26 %

DONNEES COELIOSCOPIQUES

14.11.67

"Excellente visibilité. Il n'existe ni utérus, ni trompes, ni Douglas. Par contre, au niveau du détroit supérieur, et des 2 cotés, 2 testicules féminisants plus gros qu'un ovaire normal plaqués contre la paroi latérale, de forme nettement piriforme avec à leur base une petite formation rosée qui pourrait être un épiddidyme atrophie.

Par ailleurs, l'examen sous anesthésie générale confirme l'hypotrophie des petites et grandes lèvres, une turgescence du méat urinaire et surtout l'absence de vagin, qui se limite à un canal de 2 à 3 cm n'admettant que la pulpe du doigt".

L'INTERVENTION EST PRATIQUEE le 22.4.68 : GONADECTOMIE

Plannenstiel

Pelvis libre de tout organe féminin. Ablation des 2 testicules du volume d'une grosse prune, situés au niveau de l'orifice inguinal profond.

Fermeture de la paroi en 3 plans.

DONNEES HISTOLOGIQUES

Il s'agit de 2 gonades dont l'examen macroscopique montre déjà une morphologie testiculaire. L'examen microscopique met en évidence un parenchyme constitué de tubes séminifères. Les tubes ne comportent que des cellules souches. Les vitrées sont légèrement épaissies, on trouve d'autre part de nombreux groupements de cellules de Leydig. Par endroit apparaissent des ébauches de différenciation surrénalienne. Dans le tissu fibreux qui coiffe les pôles supérieurs des gonades n'apparaissent pas de formation canaliculaire. Conclusion : testicule immature, mais comportant une différenciation leydigienne très nette.

La jeune fille est revue 5 mois après l'intervention : elle est en excellent état général, a pris 5 Kg, ne se plaint d'aucune bouffée de chaleur, bien qu'elle n'ait reçu aucun traitement oestrogénique.

Un bilan hormonal montre (5-6.10.68)

-un taux de 17 cétoto à 12 mg

-un taux de FSH positif limite à 40 U.S.
négatif à 80 U.S.

donc un peu supérieur à la normale, comme il est habituel de le constater.

En résumé, il s'agit d'une jeune fille de 18 ans, consultant pour une aménorrhée primaire.

A l'examen clinique : absence de pilosité axillaire et pubienne
pas de col utérin.

Sexe chromosomique XY, sexe chromatinien négatif.

Données hormonales montrant un testicule fonctionnel sécrétant des oestrogènes et des androgènes.

La castration entraîne une augmentation des FSH.

Au total : testicule féminisant typique, ayant pour particularité l'association d'une hyperandrogénie surrénale associée à l'hyperandrogénie testiculaire.

C L I N I Q U E

C I R C O N S T A N C E D E D E C O U V E R T E

Habituellement, le diagnostic est posé devant une jeune fille ou une jeune femme, qui consulte pour AMENORRHEE PRIMAIRE.

16 fois sur 20 cas relevés par David, Desphande, French, Griffiths, Plon, Neher, et Southren.

Il peut également s'agir d'une jeune femme qui consulte pour DYSPARENNIE, ou bien pour une STERELITE. (l'interrogatoire retrouvant immédiatement l'amenorrhée primaire).

A quelques particularités près, le tableau est assez univoque. Il s'agit d'une jeune fille ou jeune femme d'aspect somatique normal.

Les seins sont bien développés, mamelon et aréole souvent infantiles, la répartition de la graisse est féminine.

la peau est fine sans acnée.

la voix est féminine.

Il en est de même pour l'habitus et le psychisme.

Chez cette jeune femme apparemment normale, il existe cependant des anomalies : d'emblée on constate l'absence ou l'extrême discrétion de la pilosité axillaire et pubienne.

- l'aisselle est glabre
- la pilosité pubienne est absente ou réduite à un fin duvet
(Plon -148-, Jones -86-, Salassa -162-,
Southren -164-, Molinoff -124-,
Griffiths -58-, Henrion -72-)

les organes génitaux externes sont de type féminin

- vulve normale, grandes lèvres bien développées, les petites lèvres le plus souvent atrophiques.
(Mohadjeni -1 23-, Griffiths -58-,
Neher -130-, Southren -164-)
- le clitoris est normal. (on peut à la suite de Morris et Plon éliminer du cadre du syndrome du testicule féminisant les formes incomplètes du syndrome, forme frontière où il existe une hypertrophie clitoridienne.
- le vagin est de profondeur variable, de 5 à 10 cm de profondeur en général, mais le cul de sac vaginal est aveugle : il n'y a pas de col utérin ni au speculum, ni aux touchers pelviens (qui révèlent également l'absence de corps utérin)

L'examen clinique peut parfois noter la présence d'une hernie inguinale uni ou bilatérale, ou d'une tuméfaction dans les grandes lèvres (55 % des cas de Morris)

Telle est la forme typique, ailleurs le syndrome peut-être révélé par l'existence d'une HERNIE INGUINALE.

Netter	l'a noté	dans 5 cas sur 9
Henrion	"	dans 75 cas sur 140
Martinez	"	dans 70 cas sur 125

soit en moyenne 50 à 55 % des cas.

Cette hernie peut, chez la jeune fille après la puberté être découvert à l'examen clinique suscité par l'aménorrhée plus que motivé par la hernie elle-même.

Chez une fille d'âge pré pubertaire, ou chez le nourrisson de sexe féminin, la découverte fortuite, par la mère, de tuméfaction inguinale ou labiale, motive la consultation.

Très rarement l'occasion en est l'étranglement herniaire chez un nourrisson de sexe féminin (cas de Henrion -72-) : le chirurgien a la surprise de découvrir un testicule dans le sac herniaire.

Arfoyo, L. Aubert et M. Mercier nous racontent, quant à eux comment venant de voir deux cas du syndrome de testicule féminisant, ils ont porté le diagnostic par excès dans un 3^e cas : opérant une petite fille de 2 ans pour hernie inguinale, s'attendant à découvrir un testicule, ils ont en fait mis en évidence un ovaire...

La hernie inguinale des petites filles est donc une boîte à surprise, et il est bon de penser au syndrome de testicule féminisant et de pratiquer un frottis buccal...

L'ENQUETE FAMILIALE.

Elle peut permettre de mettre en évidence certains cas du syndrome.

Les chiffres rapportés par la littérature sont inférieurs à la réalité : l'hétérosexualité possible peut n'entraîner aucune consultations.

Ascendants et collatéraux doivent être examinés, et si possible dans les cas douteux, explorés.

Le cas de Henrion est exceptionnel : il s'agissait d'un garçon hospitalisé pour la cure d'un hypospadias pénoscrotal (résultant de plusieurs interventions chirurgicales). Nous le reverrons à l'occasion des points particuliers qu'il pose sur les plans psychologiques et juridiques.

DONNEES ANATOMIQUES HISTOLOGIQUES

Au point de vue macroscopique

Les testicules sont en position variable

- le plus souvent inguinale
- parfois abdominale
- d'autres fois labiale

Henrion sur 140 observations note les pourcentages suivants :

- 50 à 55 % des cas inguinale
- 35 % des cas abdominale
- 10 à 15 % des cas labiale

Martinez sur 125 cas trouve respectivement 60 %, 21 % et 19 %.

Les testicules se présentent en général sous forme de deux masses ovoïdes, régulières et lisses, de 3 à 4 cm de long en moyenne (Ghnassia, Netter, Zuspan (183), Hensch (43), Southron (164), entourées d'une albuginée blanche et nacrée.

Au point de vue histologique

Dans notre observation, "l'examen microscopique met en évidence un parenchyme constitué de tubes séminifères. Les tubes ne comportent que des cellules souches. Les vitrées sont légèrement épaissies, on trouve d'autre part de nombreux groupement de cellules de Leydig. Par endroit apparaissent des ébauches de différenciation surrénalienne. Dans le tissu fibreux qui coiffe les pôles supérieurs des gonades n'apparaissent pas de formation canaliculaire."

On retrouve certaines des données habituellement décrites

La répartition des tubes séminifères dans la glande est variable.

Rares par endroit, ils sont groupés ailleurs pouvant former de véritables adénomes tubulaires dont la fréquence est élevée :

Morris en trouve 23 cas sur 82

Hauser 30 cas sur 128

Wachstein et Scorza 13 cas sur 21

Le diamètre du tube est variable, de même que l'épaisseur de leur vitrée. La lumière centrale est souvent réduite, voire absente, car occupée par de nombreuses cellules de Sertoli,

sans éléments de la lignée germinale (Netter (134), Hauser (70), Neubecker (139), Ikkos (81), Morris, French (43) Southren (164), Gordon (55), Neher (130).

Ailleurs, il s'agit de cellules indifférenciées.

Les cas où il existe des spermatogonies (Mishell (122), Oles (144), Hauser (70), Gordon (55),

ou des spermatocytes sont rares (Koller (98).

Les cas avec spermatozoïdes sont exceptionnels (Maggi (115), Petterson et Bonnier (146).

LE TISSU INTERSTITIEL

Les cellules interstitielles sont souvent hyperplasiques, pouvant former de véritables "adénomes leydigiens", dont cependant la découverte ne peut être que microscopiques (à l'inverse des adénomes tubulaires qui sont eux facilement énucléés du reste de la glande).

Granjon (56), Southren (164), Gordon (55), Hauser (70) Neher (130).

Les cellules de Leydig ont souvent un aspect sécrétoire.

LES RESIDUS WOLFFIENS

Ils sont habituellement absents. Quelques observations ont cependant noté la présence d'un déférent ou d'un épидидyme normal ou atrésique et histologique atrophique.

Ikkos (81), Narno (6), French (43), Hauser (70), Neher (130), Ghassia.

L'existence de kyste sereux au pôle caudal de la gonade n'est pas rare : 13 fois dans la statistique de Morris.

LES RESIDUS MULLERIENS

Ils sont absents dans la forme typique. La cavité péritoniale est vide, le péritoine passe directement de la face postérieure de la vessie à la fosse antérieure du rectum sans aucun relief.

Quelques observations relatent l'existence de résidus mullériens :

petite trompe avec franges bien développées, au voisinage du testicule.

Condensation du tissu fibro-musculaire évoquant un myomètre, mais sans endomètre ni cavité.

Zuspan (183), Morris, Kendall (92), Barber (4), Goldberg (53).

Ebauche piriforme centrale, portant à ses deux extrémités supéro-externes une structure de type tubaire, mais sans endo-salpinx et formée de fibres musculaires lisses entrelacées (Southren (164).

Dans le cadre du testicule féminisant, on doit exclure les cas où l'on a décrit une ébauche du col utérin, ces cas rentrant dans des variétés différentes de pseudo-hermaphrodisme mâle.

Il faut donc exclure le cas très exceptionnel donné par Mirouze où il existait un utérus normalement raccordé au vagin, avec deux trompes normales.

Res

Reste à envisager le problème de la dégénérescence testiculaire. Nous comparerons à cette occasion la fréquence et la variété des tumeurs sur les testicules ectopiques en général, sur les testicules féminisants en particulier.

Le cancer du testicule atteint l'homme jeune entre 20 et 40 ans. Dans la statistique de Lefebvre (à propos d'une série de 72 cas de tumeurs malignes du testicule. Thèse de Bordeaux 1963), cet auteur trouve :

- un âge moyen de 32 ans pour le dysembryome
- un âge moyen de 40 ans pour le séminome (aucun cas au-dessous de 25 ans).

Pour l'ectopie, les données ne sont pas concordantes.

- . Caroli en 59 étudie les réponses de 159 urologues à ce problème, et conclut à l'absence de rapport entre ectopie et cancer.
- . Par contre, Dean en 1952,
Dixon et Moore en 1953, calculent un risque de cancer 10 à 45 fois plus grand que pour le testicule opposé normalement descendu.
Gilbert et Hamilton relèvent 841 ectopies sur 7000 cas : ils estiment que cela représente une proportion 4^e fois plus grande que celle trouvée chez les hommes normaux.

Dans le syndrome du testicule féminisant la dégénérescence obéit aux mêmes règles de l'âge : pas de dégénérescence avant 30 ans (à par l'exception de l'observation de Charmichael et Oldfield).

On retrouve les mêmes discordances que celles déjà constatées lors de l'ectopie testiculaire simple.

Les testicules sont, semble-t-il, susceptibles de dégénérer au même titre que tout testicule ectopique.

Jones et Scott : 5 % des cas

Stern et Vandervort : de l'ordre de 20 %

Morris, Goldberg et Maxwell, Wachstein et Scorza, Netter :
de 5 à 9 % des cas.

Les variations observées ne permettent pas de conclure formellement. Cependant, la majorité des auteurs, considérant que le risque n'est nullement négligeable, s'accordent dans la thérapeutique habituelle, consistant dans la castration bilatérale post-pubertaire.

DONNEES HORMONALES

Nous procéderons d'abord à un rappel de la genèse des hormones stéroïdes et plus particulièrement des hormones androgènes.

Biogenèse des Androgènes

Les androgènes sont des stéroïdes dont la formule dérive de celle de l'androstane, carbure saturé à 19 carbones.

Les principaux androgènes naturels sont :

- . la testostérone
- . la déhydroépiandrostérone (DHEA) libre et conjuguée
- . la delta 4 androstène dione
- . la 11 Hydroxy delta 4 androstène dione.

Il existe plusieurs voies biogénétiques.

Quelque soit le lieu de production (testiculaire ou cortico-surrénal), le précurseur est le cholestérol, qu'il s'agisse de cholestérol circulant ou de cholestérol synthétisé dans la glande à partir de radicaux acétates.

La chaîne latérale du cholestérol est rompue entre les carbones 20 et 22 (réaction catalysée par une desmolase) après oxydation préalable de ceux-ci (formation de 20 OH, puis 20-22 di OH cholestérol).

La delta 5 pregnenolone est ainsi formée (plus de l'acide isocaproïque).

A partir de la delta 5 pregnenolone, trois voies métaboliques sont possibles :

1ère voie : testicule et surrénale

La pregnenolone conduit à la progestérone, par transformation du groupement alcool en 3, en groupement cétone et passage de la liaison éthénique de 5-6 en 4-5 (catalysé par une 3 beta hydroxydeshydrogenase et une Delta 5-Delta 4 isomérase).

La progestérone sous l'influence d'une 17 alpha hydroxylase devient la 17 hydroxyprogestérone.

2ème voie (surrénale surtout)

La pregnenolone est transformée en 17 hydroxy delta 5 pregnenolone sous l'influence du 17 hydroxylase.

Celle-ci sous l'influence d'une 17 desmolase aboutit au DHEA, qui peut être transformée en delta 4 androstène dione.

3ème voie

La delta 5 pregnenolone est convertie en 17 hydroxy delta 5 pregnolone, celle-ci devient la 17 hydroxy progesterone (sous l'influence d'une 3 hydroxydeshydrogenase et delta 5-delta 4 isomerase.) qui conduit au delta 4 androstene dione (sous l'action de la 17 desmolase).

Une 17 beta hydroxydeshydrogenase catalyse la réaction réversible delta 4 androstene dione = Testosterone

SELON LE LIEU DE PRODUCTION LA BIOGENESE SEMBLE DIFFERENTE
AU NIVEAU DU CORTEX SURRENAL

La voie de la biosynthese semble être pour une grande part celle passant par la DHEA.

La secretion se fait sous forme de DHEA libre et aussi sous forme de DHEA **sulfoconjugueo**.

Les dérivés 11 oxygénés sont également produits par la cortico-surrénale : tel le 11 beta hydroxy delta 4 androstene dione (adrénostérone).

Dans les conditions physiologiques il ne semble pas exister de sécrétion cortico surrénalienne de la testostérone.

AU NIVEAU DU TESTICULE

La voie passant par la progestérone semble prédominante.

La sécrétion de testostérone est importante, celle de DHEA faible.

LE TAUX DE SECRETION

Le taux de sécrétion des androgènes peut être apprécié par les méthodes de dilution isotopique.

- La sécrétion de sulfate de DHEA, essentiellement surrénalienne est évaluée :
 - . à 15 à 20 mg par 24 heures chez l'homme
 - . à 10 à 15 mg par 24 heures chez la femme
- La sécrétion de testostérone essentiellement gonadique est de
 - . 5 à 10 mg par 24 heures chez l'homme
 - . inférieure à 0,5 mg par 24 heures chez la femme.

CIRCULATION PLASMATIQUE

Les androgènes sécrétés circulent librement dans le plasma en partie sous forme libre, en partie liés à des protéines, en partie sous forme conjuguée (sulfate DHEA).

CATABOLISME DES ANDROGENES

Il est très rapide pour les hormones sécrétées sous forme libre (plus lent pour le sulfate de DHEA).

Il a lieu essentiellement au niveau du foie.

L'inactivation des hormones se fait par réduction et conjugaison.

I - REDUCTION

- A - Les androgènes non oxygénés en C 11 (testostérone DHEA) sont convertis en delta 4 androstène dione.
 - . une première réduction (disparition de la double liaison en 4 - 5) conduit à l'androstane dione et à l'étiocholane dione.
 - . une seconde réduction au niveau du carbone 3 conduit à l'androstérone et à l'etiocholanolone, ainsi qu'à des isomères (epiandrostérone et 3 beta etiocholanolone).
- B - Les androgène oxygénés en C 11 sont métabolisés de la même façon et aboutissent à des dérivés 17 céto- 11 oxygénés:
 - 11 OH et 11 céto androstérone
 - 11 OH et 11 ceto etiocholanolone

Une partie des hormones échappe à la réduction (testostérone et surtout sulfate de DHEA) et sera éliminée dans les urines sous forme libre ou conjuguée.

II - LA CONJUGAISON

Elle succède immédiatement au niveau du foie aux réductions.

La plupart des métabolites seront éliminés sous forme de sulfo ou glycuco-conjugués.

DOSAGE CHIMIQUE DES METOBOLITES URINAIRES

On peut utiliser le dosage de 17 cétostéroïdes neutres urinaires par la réaction de Zimmerman.

Principe : apparition d'une coloration violacée - dosée par spectrophotométrie - par action du métadinitrobenzène en milieu potassique.

Resultats normaux : chez l'homme 15 ± 4 mg/24 h.
chez la femme 9 ± 3 mg/24 h.

Les 2/3 des 17 cétostéroïdes urinaires sont donc d'origine surrénale.

L'origine des 17 cétostéroïdes urinaires peut être précisée par chromatographie sur colonne d'alumine ou par fractionnement chimique (Jayle et Baulieu).

- l'Androstérone et l'Etiocholanolone sont retrouvées dans la fraction A ou pics IV et V (origine surrénale et testiculaire : 6 à 12 mg chez l'homme, 3 à 6 chez la femme).
- La fraction B ou pic III comprend essentiellement la DHEA. Son origine est presque exclusivement cortico surrénale : 1 à 5 mg chez l'homme, 1 à 3 mg chez la femme.
- La fraction C comprend les 17 céto 11 oxystéroïdes provenant du catabolisme des androgènes surrénaux, et du cortisol (2 à 4 mg chez l'homme, 1 à 3 chez la femme).
- La chromatographie de Dingemans et Huis in 't Veld donne lieu, quant à elle, à huit vagues successives dans la courbe d'élution.

Citons pour terminer ce bref rappel des dosages normaux, le dosage du prégnandiol et du pregnetriol.

Le prégnandiol dérive de la progestérone et le pregnetriol dérive de la 17 hydroxyprogestérone.

La méthode de Crespy, Meslin et Jayle, à l'acide sulfurique fait apparaître une coloration jaune dosée spectrophotométriquement.

Le prégnandiol et le pregnetriol peuvent être séparés par chromatographie sur colonne.

Pregndiol : 0 - 2 mg chez l'homme par 24 h.
1 - 2 mg en phase folliculaire chez la femme
5 - 8 mg en phase lutéale chez la femme
Pregnetriol : moins de 1 mg

Un faisceau d'arguments permet de dire que dans le syndrome de testicule féminisant :

- le testicule est fonctionnel
- sa production est normale qualitativement et quantitativement
- l'anomalie responsable provient d'un trouble périphérique rendant les tissus insensibles à l'action des androgènes.

Cliniquement, on constate . l'absence d'effet androgène
 . la présence des effets des oestrogènes :
 puberté morphologique et effets cliniques de la castration bilatérale.

DOSAGES HORMONAUX DE BASE

Les dosages hormonaux de base sont, dans l'ensemble, normaux pour une personne adulte.

Le taux des oestrogènes s'échelonne habituellement de 2 à 3 microgrammes, chiffre normal pour un homme, à 10 à 15 microgrammes par 24 heures, chiffre moyen pour une femme en phase folliculaire.

Dans notre observation, oestrone + oestradiol = 5 microgrammes dosés par la méthode physico-chimique.

Dans l'ensemble, on obtient des taux un peu faibles pour une femme, un peu forts pour un homme.

Le taux des 17 céto stéroïdes neutres totaux (mesurés par la méthode de Zimmerman) est le plus souvent de l'ordre de 10 à 15 mg en 24 h., soit un peu élevé pour une femme et usuel pour un homme.

Il y a des variations de part et d'autre. Dans notre observation, le taux est élevé à 18,5 mg.

La chromatographie des 17 céto stéroïdes neutres urinaires montre dans la majorité des cas la prédominance des fractions IV et V (androstérone et etiocholanolone) d'origine surtout gonadique.

Dans notre observation $A + E = 9,5 \text{ mg}/24 \text{ h.}$ (mais il existe un taux nettement augmenté de DEHA = 6000 mg qui montre l'association d'une hyperandrogénie d'origine surrénalienne).

. LE TAUX DE FSH EST SOUVENT NORMAL

positif à 5 unités souris
 négatif à 25 unités souris

mais il existe de nombreuses variations individuelles ; plus intéressante est la constatation de leur augmentation après castration, nous le reverrons.

Dans notre observations, le taux est positif à 30 unités souris
 négatif à 40 unités souris.

. LE TAUX DES 17 OH STEROIDES EST NORMAL

. LE TAUX DE PREGNANDIOL

Il est bas dans la plupart des observations ,
 2 mg dans la nôtre.

Mais il existe parfois en quantité plus significative :
 observation II de Henrion : 4,7 mg/24 h.
 Ernould et Steenebrugger : 7,1 mg/24 h.

Les données hormonales sont bien précisées :

- : par les épreuves dynamiques de stimulation freinage
- , par les comparaisons des dosages avant et après castration.

EPREUVES DYNAMIQUES

La valeur sécrétoire propre du testicule est appréciée par stimulation par la gonadotrophine chorionique, après freinage de la surrénale par la dexaméthasone.

. Sur le plan des oestrogènes

Il y a réponse oestrogénique le plus souvent nette (Drobjnak (37), David (26), Mohadjeni (123), Salassa (162), Desphande (32), alors que Barjon (5), Griffiths (58), Netter ne note aucune modification.

Dans notre observation de 5 microgrammes pour $O_1 + O_2$ et 5 microgrammes pour O_3 , on passe à $O_1 + O_2 = 10$ microgrammes et à $O_3 = 10$ microgrammes ; les chiffres d'oestrogènes doublent donc et de façon parallèle.

. Sur le plan des androgènes

Il persiste un taux notable de 17 ceto stéroïdes après freina-
tion de la surrénale.

Le taux augmente sous stimulation gonadique par la gonadotrophine-
chorionique (Barjon (5), Ikkos (81), David (26), Salassa (162),
Southren (164)).

Dans notre observation, sous freinage complet (avec un taux de
17 OH égal à 0,8 mg), la fraction A + E passe de 9,5 à 11, 5 mg
par 24 heures.

Ainsi donc, ces épreuves prouvent déjà que le testicule féminisant
est fonctionnel et secrète dans les limites normales ou subnor-
males des oestrogènes et des androgènes.

Ce testicule est-il capable de sécréter également de la proges-
térone ou des hormones pouvant sécréter sous forme de prégnandiol.

Dans les observations où il existait un taux notable de prégnandiol,
la castration donne une diminution également notable.

. observation I de Henrion :	4,7 mg avant	0,3 mg après
Kendall et Lowenberg cas I	1,6 mg	0,4 mg
	cas II 5 mg	1,9 mg
Ernould	7,1 mg	4,6 mg

mais il existe des notes discordantes :

Dans notre observation, s'il existe 2 mg de pregnandiol avant sti-
mulation freinage, on n'en retrouve plus que des traces après ;
par contre, on trouve 1 mg de pregnagnetriol (qui n'a malheureu-
sement pas été dosé au repos).

RESULTATS DE LA CASTRATION

. On observe une augmentation notable du taux de F S H

ce qui est en faveur d'un feed back

(Goldberg (53), Kendall (92), Henrion (72), Netter, Southren (164)
Salassa (162)).

Dans notre observation, on obtient les résultats suivants :

- . avant castration : positif à 30 unités souris
 négatif à 40 unités souris
- . après castration : positif à 40 unités souris
 négatif à 80 unités souris

. On observe une chute nette des oestrogènes

Il y a là une assez belle concordance dans la littérature

(Barjon (5), Barno (6), Desphandé (32), French (43), Goldberg et Maxwell (5"), Netter (134), Henrion (72), Barber et collègues (4).

par exemple : Henrion, observation 1	7,7 à 1,2 microgrammes
Netter	de 6 à 0,3 microgrammes
Barber	de 9 à 2 microgrammes

. On observe une baisse des 17 ceto stéroïdes avec modification chromatographique

Dans notre observation, les 17 ceto stéroïdes totaux passent de 18, 5 et 15,5 à 12 mg.

La chute est notable, quoique variable.

(Wilkins (177), Granjon et Yanotti (56), Jones et Scott (86), Barber et collègues (4).

Le fractionnement chromatographique montre une baisse préférentielle de l'androstérone (ce qui entraîne la modification du rapport A/E dans un sens féminin).

Conclusions : La valeur fonctionnelle du testicule est certaine, cependant les données précédentes proviennent de dosages urinaires. Ils mesurent une excrétion et ne sont qu'un reflet de la sécrétion testiculaire proprement dite.

C'est pourquoi la mesure des androgènes plasmatique est susceptible de donner des renseignements plus précis :

mesure de la testostérone plasmatique
et parfois mesure du sulfate de DEHA
 du sulfate d'androstérone

TESTOSTERONE PLASMATIQUE

Les méthodes de dosage utilisent différents artifices :
méthode de F. Dray, Finkelstein ou Riondel

Les chiffres obtenus par différents auteurs sont habituellement dans la normale :

(Desphande (32), Plon (148), French (43), Southren (164)).

La testostérone plasmatique ainsi mesurée est le reflet des testestérones gonadiques et extra gonadiques, la première étant prédominante.

Les épreuves dynamiques montrent :

- par la stimulation freinage une augmentation sensible du taux de la testostérone plasmatique
(Ghnassia, Plon (148), Desphande (32);
- une chute après castration

CE TESTICULE, INDUBITABLEMENT FONCTIONNEL EST-IL NORMAL QUANTITATIVEMENT ET QUALITATIVEMENT ?

Le caractère normal de la sécrétion androgénique a été démontré par :

l'analyse in vitro du tissu testiculaire, et plus particulièrement les incubations testiculaires

la détermination du taux de production in vivo

L'incubation des testicules en présence de précurseurs marqués a permis d'affirmer le caractère normal de la synthèse hormonale effectuée par le testicule féminisant.

On utilise soit des composés en delta 4 (Griffith (58); French (43), Morris (127), Sharma, Southren (164), Neher (130), Kase (91), David (26)).

Progestérone - 4 - ^{14}C
Androstènedione - 4 - ^{14}C ou - 7 - ^3H
Testostérone - 4 - ^{14}C

soit des composés en delta 5

17 OH pregnenolone - 7 - ^3H Neher (130)
pregnenolone - 7 - ^3H Neher (130), Morris (127),
David, Kase
DEHA - 7 - ^3H ou 4 - ^{14}C

Plus précis encore est le dosage des androgènes et des oestrogènes directement dans le sang artériel et le sang veineux spermatique

Même en l'absence de données suffisantes sur la "normalité", la simple comparaison brute des chiffres afférents et efférents permet de conclure à une sécrétion testiculaire.

D'après les travaux de Dray, Morris, Plon, Desphande, Ghnassia, on trouve dans l'ensemble

- des concentrations dans le sang efferent (veine spermatique), tant pour la testostérone que pour l'androstène diène, et de même pour les oestrogènes.

	Cas	Testostérone		Androstène diène	
		A	V	A	V
Morris et Mahesh	1	0,085 x	0,40	—	0,90
	2		2,50		3,80
	3		0,20		2,70
Plon	1	0,59 x	20,80	0,10	3,30
	5	0,73	15,58		
Desphande	2	0,52 x	2,33		
	4	0,66 x	7,70		
Dray		0,85	10,3	0,80	2,7

L'étude du devenir de ces précurseurs montre la présence d'un équipement enzymatique complet comprenant :

- . la 17 -20 desmolase
- . la 17 déshydrogénase
- . la 17 alfa hydroxylase
- . la 3 bêta hydroxydeshydrogénase

Ce tissu testiculaire est capable de sécréter de la testostérone, soit à partir de la progestérone par la voie delta 4, soit à partir de la prégénolone et 17 OH prégénolone par la voie delta 5

- . Un bloc partiel de la C 17-20 desmolase pourrait expliquer la présence de pregnagretiol urinaire (Salassa (162), Barber (4), Kendall (92)).
- . David que la voie delta 5 serait prédominante (à l'inverse de l'homme normal). Ceci pourrait expliquer l'augmentation de la DHA urinaire et sa persistance après dexaméthasone (Morris (128), Kase (91), Plon (148), Neher (130)).

La formation d'oestrogène par le testicule féminisant est également démontré par l'étude du devenir des précurseurs marqués (Morris, French, Kase, Southren, Neher, Plon).

Les chiffres plasmatiques de testostérone mesurent une concentration plasmatique à un certain moment.

Des méthodes plus précises apprécient le taux de production de la testostérone :

- . soit par double dilution isotopique mise au point par Mowszicz (129), dérivés de la mesure du glycuronide de testostérone urinaire (les taux de production dans les deux observations de Ghnassia sont dans la normalité (Horton et Forsham (75)).
- . soit par méthode plasmatique, étudiant le coefficient d'épuration hépatique de l'hormone (travaux de Southren et Ghnassia).

CATABOLISME DES ANDROGENES

Nous avons vu au rappel général sur la biosynthèse et le catabolisme des hormones androgènes que la testostérone et l'androstenedione sont en équilibre réversible. L'androstenedione est catabolisé au niveau du foie en androstérone et ethioconanolone (retrouvés dans les fractions IV et V du chromatographe urinaire).

D'après les travaux de Beaulieu et Mauvais Jarvis (8) le rapport A/E voisin de 0,45 chez la femme, est proche de 0,90 chez l'homme.

Le catabolisme est donc différent selon le sexe, par ailleurs, on sait que si l'etiocholanolone n'a plus d'activité androgène, l'androstérone possède encore un pouvoir androgène (environ 5 à 10 fois moindre que celui de la testostérone).

Dans les cas de French, Ghnassia, le rapport A/E se modifie dans le sens féminin, ce qui traduit sans doute une anomalie du métabolisme de l'hormone.

D I A G N O S T I C D I F F E R E N T I E L

Dans sa forme habituelle, le diagnostic du syndrome de testicule féminisant est aisé.

Il convient néanmoins de voir certains cas, ou des affections assez proches peuvent se discuter.

DANS L'ENFANCE

Le pseudo-hermaphrodisme féminin ne se discute guère, puisque cliniquement les organes génitaux externes sont malformés ; de plus le sexe chromatinien et chromosomique sont féminins ; enfin les organes génitaux internes sont féminins.

Le pseudo-hermaphrodisme mâle incomplet présente un sexe génétique mâle, des testicules abdominaux, parfois inguinaux, des organes génitaux externes féminisés de façon incomplète. Le diagnostic peut parfois ne se faire qu'à la puberté : si le testicule féminisant fait toujours une puberté féminine, il persiste en effet dans ces cas de pseudo-hermaphrodisme mâle incomplet une incertitude quant à l'orientation pubertaire.

La potentialité masculine de la puberté est capitale à considérer, en raison des problèmes majeurs posés par un changement de sexe à cet âge.

On peut s'appuyer sur l'adage de Wilkins, qui postule que la puberté a d'autant plus de chance de se faire dans le sens masculin, que les organes génitaux internes sont plus féminisés.

APRES LA PUBERTE

peut se discuter l'hermaphrodisme vrai

Caractérisé par la coexistence, chez un même sujet, de tissu gonadique mâle et de tissu gonadique femelle, il réalise cliniquement des aspects extrêmement polymorphes.

L'aspect des organes génitaux externes est variable, ambigu, masculin ou féminin. C'est naturellement ce dernier qui nous intéresse ici :

le clitoris est exceptionnellement normal, il est en règle hypertrophié avec un gland et un prépuce incomplet. Le reste des organes génitaux externes est normal.

(c'est le type I de Guinet et Putelat)

Il peut exister un développement mammaire sans manifestations menstruelles.

Dans 3/4 des cas la chromatine est positive (Guinet et Putelat). L'aspect macroscopique peut être précisé par laparoscopie, et surtout lors de la laparotomie qui permet en outre la biopsie : on mettra ainsi en évidence s'il s'agit

- d'un hermaphrodisme alternant (ovaire d'un côté, testicule de l'autre) ou
- d'un hermaphrodisme bilatéral (ovotestis des deux côtés) ou
- d'un hermaphrodisme unilatéral (ovotestis d'un côté, ovaire ou testicule de l'autre).

De plus dans la quasi totalité des cas, il y a présence d'un utérus.

Enfin il faut éliminer le syndrome de ROKITANSKI-KUSTER où il existe une atrésie vaginale avec cornes utérines rudimentaires.

Reste le problème des formes frontalières.

décrites par Novak, Lubs, Nunez, Morris où des particularités apparaissent :

- clitoris hypertrophié, seins peu développés
- discrète pilosité pubo-axillaire

La réponse pilaire et clitoridienne aux androgènes laisse supposer une étiopathogénie différente de celle en cause dans le syndrome du testicule féminisant où l'on n'observe au contraire la totale inactivité de toute thérapeutique androgénique.

Il semble donc qu'il faille exclure ces cas du syndrome pur de testicule féminisant.

P A T H O G E N I E

Les remarquables travaux expérimentaux de A. Jost sur le fœtus de lapin, de Wolff (181) sur l'embryon de poulet ou de canard, de Raynaud et Frilley (153) sur le fœtus de souris permettent de fixer avec précision l'époque de la vie embryonnaire où se produit l'anomalie responsable du "pseudo-hermaphrodisme mâle avec féminisation complète".

Rappelons à ce propos quelques données de l'embryo-génèse.

Il est possible d'y distinguer 3 stades correspondants successivement :

- I - à la différenciation de la gonade elle-même, débutant vers la 5^e semaine.
- II - à l'inhibition et à la régression des canaux de Müller entre le 50^e et 60^e jour.
- III - aux développements des canaux de Wolff et à l'organo-génèse masculine des organes génitaux externes.

I - LA DIFFERENCIATION DE LA GONADE : DIFFERENCIATION MÂLE, FORMATION DU TESTICULE.

- . La corticale s'atrophie : en effet tous les gonocytes contenus dans la crête génitale migrant dans les cordons primaires, la crête génitale cesse de proliférer, s'aplatit, deviendra ultérieurement l'endothélium de la vaginale (tunica vaginalis)
L'albuginée se différencie, séparant nettement corticale et médullaire :

- . La médullaire se développe

1) Les cordons primaires, qui sont séparés de la corticale par l'albuginée, forment des cordons séminifères (ou séminipares) Ces cordons pleins se creusent en tubes au stade de 180 mm et se contournent sur eux même. Ils comportent deux ordres de cellules : les cellules cordonnales dérivant de l'épithélium coelomique ou du mésonephros qui donneront les cellules de Sertoli ; les cellules germinales ou gonocytes qui donneront les spermatogonies.
Les cordons du rete donnent le rete testis, qui unit les tubes séminifères aux cônes efférents dérivés des tubes mésonephrotiques ; la lumière apparaît au stade de 100 mm (au cours du 4^e mois).

- 2) Le tissu mésenchymateux donne le tissu interstitiel bien individualisé au stade 30 mm, (fin du 2° mois) à 50 mm.
- Il subit un accroissement rapide et formera des amas inter-tubulaires au stade 150 mm (milieu du 5° mois). Les cellules présentent des signes histologiques d'activité ce qui est en faveur d'une sécrétion endocrine du testicule embryonnaire.
 - Il régresse à partir du stade de 280 mm (milieu du 8° mois) se n'est qu'à la puberté que les cellules de Leydig se multiplieront à nouveau.

II - POUR CE QUI EST DES CANAUX GENITAUX : canaux de Wolff et de Muller.

1) au stade indifférencié.

Le canal de Wolff se forme à partir des tubes du pronéphros. Il descend sur le côté externe du pronéphros et s'ouvre à la face externe et postérieure du cloaque vers la fin de la quatrième semaine. Le pronéphros disparaît mais le canal de Wolff persiste.

Quand le mésonéphros (ou corps de Wolff) se forme, ses tubes viennent s'ouvrir dans le canal de Wolff; un peu au dessus de la terminaison du canal de Wolff dans le cloaque, l'ébauche urétérale apparaît sous forme d'un diverticule qui va progresser vers l'ébauche du rein définitif.

Le canal de Muller s'individualise un peu après le canal de Wolff, vers la 6° semaine. Il naît d'une évagination de l'épithélium coelimique, à la partie externe et antérieure du mésonéphros, en dehors du canal de Wolff.

Il descend le long de ce dernier, le croise pour s'adosser au canal de Muller controlatéral. Il se termine à la face dorsale du sinus urogénital entre les orifices des canaux de Wolff, en formant le tubercule de Muller.

2) stade différencié.

Chez l'homme la différenciation apparaît vers le 50° - 60° jour.

Le mésonéphros commence à régresser vers la fin du 2° mois. Les tubes mésonéphrotiques de sa partie moyenne donneront les cônes efficients constituant la tête de l'épididyme en connexion avec le rete testis.

Le reste dégénère, ne laissant que l'hydatide pédiculée et l'organe de Giraldès.

Le canal de Wolff constitue le canal épididymaire, le déférent, le canal éjaculateur.

Le canal de Muller régresse entre le 50° et le 60° jour ne laissant que l'hydatide sessile et l'utricule prostatique, s'ouvrant dans l'urètre prostatique entre les canaux éjaculateurs.

Le tubercule de Muller forme le veru montanum.

III - AU NIVEAU DU CLOAQUE ET DU SINUS UROGENITAL.

La différenciation apparaît au début du 3^e mois, stade de 40 à 50 mm.

Chez l'homme :

il se produit des développements à niveaux :

- au niveau de la zone urinaire du sinus urogénital
- au niveau de la zone génitale du sinus urogénital
- au niveau de la membrane uro-génitale.

Le développement de la membrane urogénitale se parachève en dernier.

1) le tubercule génital s'allonge, formant le pénis. La lame urogénitale, située à sa face inférieure, se creuse par désagrégation de ses éléments. Il en résulte une gouttière, la gouttière urogénitale, située sur toute la longueur de la face inférieure du pénis, se continuant par la fente urogénitale. Ultérieurement, on observe la fermeture (débutant au stade de 40-50 mm soit le début du 3^e mois) d'arrière en avant de la fente urogénitale (d'où oblitération du sinus urogénital), puis de la gouttière urogénitale. Ses bords en se soudant délimitent un canal, l'urètre pénien avec son raphé pénien au niveau de la soudure.

L'absence de fermeture à l'origine d'un hypospadias, est plus ou moins importante, hypospadias scrotal quand la fente urogénitale ne se ferme pas ; hypospadias pénien, plus ou moins antérieur, quand le défaut de fermeture touche la gouttière uro-génitale.

2) les bourrelets génitaux s'épaississent, se fusionnent sur la ligne médiane (raphé scrotal) pour former le scrotum.

3) au total : l'appareil génital externe mâle est terminé au cours du 4^e mois de la vie intra utérine. Il ne sera complété qu'après le 7^e mois, en général un peu avant la naissance par la migration des testicules dans les bourses.

Ce rappel de l'embryogénèse montre que l'on en connaît avec précision la chronologie. Le mécanisme intime est plus délicat à cerner.

La différenciation de la gonade est liée à la constitution chromosomique de l'oeuf : le déterminisme initial est d'ordre génétique. (2A XY chez l'homme).

La différenciation des canaux génitaux et des organes génitaux externes.

- Elle n'est pas déterminée génétiquement, en fonction de l'équipement chromosomique ; s'il en était ainsi, en effet, l'ablation des gonades du fœtus n'entraînerait aucune anomalie de la différenciation des canaux génitaux et des organes génitaux externes, ce qui n'est pas le cas.
- Le testicule fœtal est indispensable à la différenciation masculine du tractus genital, comme le montre l'expérimentation.

a) Expérience de castration bilatérale chez le mâle.

Dans les travaux menés depuis 1944, Jost a étudié les effets de la castration chez des embryons de lapin :

. Si elle est pratiquée à une certaine date, époque critique, la castration bilatérale entraîne une différenciation entièrement féminine des canaux de Müller, la disparition des canaux de Wolff, le développement d'organes génitaux externes féminins (à la condition d'opérer au plus tard au 23^e jour).

. Après cette époque critique, qui se situe dans la période indifférenciée, la castration n'a plus d'effet.

b) Expériences de greffe de testicule embryonnaire.

. Chez le mâle castré, la greffe immédiate rétablit le développement normal.

. Chez la femelle de 20 jours, la greffe dans le mésosalpinx d'un testicule embryonnaire de 21 jours entraîne un développement masculin du côté de la greffe, le développement féminin normal de l'autre côté avec cependant persistance de la partie inférieure du canal de Wolff.

c) Injection d'androgènes aux castrats du 19^e au 21^e jour (Jost)

Elle détermine la stimulation des structures masculines mais non l'inhibition des canaux de Müller.

MODE D'ACTION DU TESTICULE FOETAL

Il semble que le testicule foetal sécrète une substance qui inhibe le développement du système mullérien et favorise le développement du système Wolffien.

. La nature de cette substance est inconnue, mais semble différente des androgènes sécrétés par le testicule adulte. En effet l'injection d'androgènes (et notamment de testostérone) aux castrats et aux embryons femelles entraîne le développement wolffien et l'orientation mâle du sinus urogénital, mais s'avère incapable d'inhiber le développement mullérien (il y a peut-être un "principe anti-mullérien" qui semble différent de la testostérone).

. Mode de transmission de la substance sécrétée.
La substance sécrétée par le testicule foetal semble se transmettre plus par contiguité que par voie générale (ce qui la distingue d'une hormone) en effet : la castration unilatérale, quand elle est faite à l'époque critique n'entraîne de féminisation (développement d'une trompe et d'une corne utérine plus ou moins complète) que de ce côté seulement (Jost).

. La greffe du testicule embryonnaire chez la femelle n'entraîne, comme nous l'avons vu plus haut, de masculinisation que du côté greffé

Modalités de l'action de la substance sécrétée.

L'action de la substance sécrétée doit se faire à un moment précis (époque critique) afin de différencier des canaux génitaux et des organes génitaux externes alors que la gonade est évidemment elle-même différenciée.

- comme nous l'avons vu, le tissu interstitiel du testicule foetal est bien développé au stade de 30-50 mm (autour de la fin du 2^e mois), maxime au stade 130 mm (milieu du 5^e mois) et régresse vers le milieu du 8^e mois.

La période critique très précoce est celle au cours de laquelle la sécrétion foetale arrête la différenciation dans le sens mâle. Par la suite la sécrétion foetale parfait le développement des organes déjà différenciés dans le sens masculin.

Tous les tissus n'ont pas la même sensibilité à l'action de la substance foetale : en effet le sinus urogénital et les organes génitaux externes demandent moins d'hormones pour leur masculinisation que les canaux de Wolff pour leur développement.

La différence de sensibilité pourrait être d'ordre génétique. En effet Greens, Burns, ont constaté que les organes mâles induits par les androgènes administrés chez l'embryon sont plus importants chez le mâle que chez la femelle.

Telle est l'embryogénèse, dans sa chronologie et dans ses mécanismes connus ou supposés. Ceci va nous permettre de préciser ce qui se passe dans l'anomalie responsable du syndrome du testicule féminisant.

Nous avons vu que l'atrophie et la régression des canaux de Müller a lieu entre le 50^e et le 60^e jour.

que l'organogénèse masculine des organes génitaux externes et le développement des canaux de Wolff commence au début du 3^e mois.

L'anomalie survient donc :

- avant le 30^e jour, une anomalie survenant après est responsable des autres variétés de pseudo-hermaphroditisme mâles).
- après la régression complète des canaux de Müller, et naturellement après la différenciation gonadique. (l'anomalie survenant avant la différenciation gonadique est responsable du syndrome de Turner : individu agonadique chez lequel les canaux de Müller persistent et les canaux de Wolff ne se développent pas.)

Le moment où se produit l'anomalie est précisé, reste le problème plus controversé du mécanisme profond de l'anomalie responsable.

3 théories ont été émises qui font porter la responsabilité de l'anomalie :

- au niveau hypothalamo-hypophysaire
- au niveau testiculaire
- au niveau périphérique enfin.

I - LA THEORIE HYPOPHYSAIRE

Jost par décapitation (et donc par hypophysectomie) au 19° jour d'embryon mâle de lapins, a constaté 10 jours après :

- .une réduction du tissu interstitiel, suggérant la suppression d'une sécrétion de gonadotrophines antéhypophysaires.
- .une entrave à la masculinisation : cordes déférents et épididymes sont normaux. Le lobe antérieur de la prostate est normal, mais le lobe postérieur et les lobes latéraux sont insuffisamment développés.
- .et surtout les organes génitaux externes prennent le type féminin analogue à celui des mâles castrés.

On aboutit ainsi, on le voit, à un tableau de pseudo-hermaphroditisme mâle, et non pas à un tableau de testicule féminisant où dans la majorité des cas :

- .il n'y a ni épididyme ni déférent
- .l'hypophyse est fonctionnelle puisqu'elle détermine une puberté à l'âge physiologique.
- .les dosages de FSH chez l'adulte sont habituellement normaux, et leur taux s'élève après castration, ce qui laisse supposer l'existence d'un mécanisme de feed-back.

II - LA THEORIE DU TESTICULE FOETAL LUI-MEME

Théoriquement on peut imaginer une déficience testiculaire survenant vers le 60° jour ; mais il paraît difficile d'admettre que ce testicule déficient pendant la vie foetale puisse redevenir normal ensuite, capable de déclencher, sous l'influence de gonadotrophines hypophysaires, la puberté à l'âge physiologique.

Par ailleurs ce testicule s'avère fonctionnel, sécrétant des oestrogènes et des androgènes (les stéroïdes dosés et fractionnés paraissent normaux qualitativement et quantitativement).

III - IL Y A TROUBLE DE LA RECEPTIVITE DES TISSUS AUX HORMONES ANDROGENES

Cette théorie a été défendue depuis longtemps par Wilkins -177- La non réponse des récepteurs aux androgènes serait d'origine génétique.

On constate en effet :

- .la fréquence des atteintes familiales
- .la non réponse pilulaire à l'androgénothérapie

- .l'absence d'hypertrophie du clitoris (les cas avec hypertrophie relèveraient d'une autre étiopathogénie et sont à exclure du syndrome du testicule féminisant)
- .l'absence d'hypertrophie du cartilage thyroïde
- .l'absence de développement des tubes séminifères et de la lignée germinale.

L'action oostrogénique par contre est responsable

- . du développement des organes génitaux externes
- .du développement des seins
- .de la morphologie gynofide

.du psychisme et de la libido orientés dans le sens féminin

Cette action n'est pas tout à fait normale dans tous les cas : aréoles juveniles, hypotrophie des petites lèvres.

La non réponse des récepteurs périphériques aux hormones androgéniques trouve une correspondance biochimique dans les anomalies du métabolisme périphérique de l'hormone, avec en particulier les modifications du rapport Androstérone / Etio cholanolone. (Travaux de French -43-, Pion -148-, Southron -164-)

Une autre hypothèse a été aussi émise : les androgènes seraient neutralisés par une substance anti androgène plasmatique, qui inhiberait l'action périphérique de l'hormone. (Dorfmann -34-) Cette substance serait d'origine extra-gonadique, ce qui expliquerait l'inefficacité persistante de l'androgénothérapie après castration.

Neher a pu isoler une telle substance, à partir du testicule de taureau, mais chez l'homme on n'a pas pu jusqu'à présent isoler un tel anti androgène.

ETUDE GENETIQUE

Nous rappellerons d'abord ce que l'on entend par sexe génétique ou chromosomique, et par sexe chromatinien.

I - SEXE GENETIQUE

Il est défini par l'équipement chromosomique qui, chez un individu donné, est le même pour toutes les cellules.

Technique d'étude

L'étude des chromosomes, par culture des tissus, peut se faire selon diverses techniques.

Shématiquement "tout tissu, prélevé stérilement, est susceptible de donner des cultures utilisables" (M.J. Lejeune, R. Turpin et M. Gauthier (105) ; ces auteurs prélèvent un fragment, de 3-4 mm de côté, d'aponévrose péri musculaire. Ce fragment est divisé en explants de 1 mm de côté, mis en culture dans un milieu particulier ; après 4 à 6 jours, on observe la croissance d'une couronne de fibroblastes autour des explants. Par des artifices techniques les chromosomes de ces cellules en mitose (au stade de prophase tardive, ou de prométaphase) sont dispersés, répartis sur un même plan, colorés et photographiés.

Résultats :

Normalement, chaque paire de chromosome est reconnue sur sa morphologie et étiquetée de façon variable selon les auteurs. Après Tijo et Levan (1956), de nombreux auteurs ont reconnu l'existence de 46 chromosomes, dont 22 paires d'autosomes et 1 paire de gonosomes. Le sexe génétique masculin est caractérisé par la présence des gonosomes X et Y (formule 2 A XY), le sexe génétique féminin par la présence de deux gonosomes X (formule XX).

II - SEXE CHROMATINIEN

La notion de sexe chromatinien dérive des travaux de Barr et Bertram en 1949 (7), de Moore, Graham et Barr (1953). En France elle a été étudiée par M. Lamy dans la thèse de H. Thirioz (1957).

Technique d'étude :

- par biopsie cutanée : après coloration des cellules du prélèvement cutané, on peut observer une masse d'environ 1 micron, si

dans le noyau et plaquée contre la membrane nucléaire, homogène et dense, prenant bien la coloration de la chromatine.

Cette masse s'observe :

- chez la femme dans 60 noyaux sur 100
- chez l'homme dans moins de 5 noyaux sur 100

- par examen de polynucléaire

Davidson et Smith en 1954 après coloration de l'étalement de sang par la méthode de May - Grünwald - Giemsa, ont pu étudier les polynucléaires.

Dans certains cas, on observe un nodule de chromatine de 1,5 micron isolé du reste du noyau, auquel il n'est relié que par une mince bande de chromatine (l'ensemble rappelle une baguette de tambour: "drum stick")

Cependant, d'autres formations peuvent simuler plus ou moins un drumstick.

Le drumstick ne s'observe que chez la femme, dans un polynucléaire sur 38. Il n'est noté dans aucun polynucléaire chez l'homme.

- par frottis de muqueuse buccale (technique mise au point en 1955 par Moore et Barr d'une part, Marberger, Boccabella et Nelson d'autre part). Cette technique est actuellement la plus courante, car elle ne nécessite pas de biopsie.

Le prélèvement se fait en raclant la face interne de la joue avec une lame de verre. Le produit obtenu est étalé sur une autre lame et coloré immédiatement par l'orcéine acétique. Dans ces conditions, le cytoplasme est rose pâle, les noyaux sont nets, cerclés d'une fine membrane ; ils peuvent contenir une masse chromatinienne d'environ 1 micron, plan convexe ou ronde plaquée contre la membrane, très foncée et très dense.

Cette masse ne s'observe que chez la femme, en nombre très variable d'une préparation à l'autre : "Tantôt la quasi totalité des noyaux est porteuse de ces masses, tantôt elles n'apparaissent nettement que dans une ou deux cellules par champ". (H. Thiriez : Actualités pédiatriques 1959).

Chez l'homme, il n'y en aurait aucune.

SIGNIFICATION ET VALEUR DU TEST

Nature de la masse chromatinienne :

• Données du problème :

La présence de la masse chromatinienne semble caractéristique du sexe féminin, du moins dans certaines conditions. Dans la conception de Barr et Bertram (1949) la masse chromatinienne représente les portions hétérochromatiques accolées des 2 chromosomes X.

Chez l'homme normal, qui n'a qu'un chromosome X, cette masse chromatinienne n'est pas observée en principe. Cependant, l'étude des cellules épidermiques montre qu'elle peut être vue dans moins de 5 noyaux sur 100 ; dès lors deux hypothèses sont possibles :

- la masse chromatinienne observée chez l'homme n'est qu'un artefact, d'autant qu'elle est plus petite ;
- cette masse chromatinienne pourrait être donnée par un seul chromosome X.

Chez la femme normale, la masse chromatinienne devrait s'observer dans toutes les cellules qui contiennent toutes deux chromosomes X.

Selon H. Thiriez, l'absence de masse chromatinienne pourrait s'expliquer par deux faits :

- 1) l'"hétéropycnose" des chromosomes X (propriété de résister à la despiralisation et à garder leur acide nucléique) peut être en défaut.
- 2) Dans certains noyaux ne présentant pas de masse chromatinienne contre la membrane, on peut en trouver une à distance, dans le noyau, dont la signification pourrait être identique.

• Valeur de la méthode :

La valeur reste grande sur le plan pratique et il existe une concordance entre la présence de la masse chromatinienne et celle de deux chromosomes X, l'absence de la masse chromatinienne et la présence d'un seul chromosome X.

Ainsi certains parlent-ils de sexe chromatinien féminin et de sexe chromatinien masculin. D'autres insistent sur l'indétermination de la nature de la masse chromatinienne ; pour ces auteurs (Lelong et collègues), les termes de chromatine sexuelle positive ou négative paraissent donc préférables à ceux de sexe chromatinien féminin ou masculin.

Les limites du test de Barr sont illustrées par exemple par les applications abusives qu'on voudrait lui donner à l'occasion des

compétitions sportives. Le test de Barr constitue en effet, aux Jeux Olympiques, le premier examen de "féminité". Il va de soi que ce test est sujet à caution dans un certain nombre de cas :

- chez l'adolescente impubère du fait de l'absence de toute glande sexuelle, dans la règle le test de Barr est négatif et une formule gonosomiale XO stigmatise les formes les plus typiques. L'association habituelle de malformations multiples avec petite taille confinant au nanisme, rend pourtant inapte à tout sport violent le turnérien.
- Le test de Barr est négatif dans le syndrome du testicule féminisant : Ces hommes se présentent comme des femmes, souvent hyperféminines, et mériteraient de participer en tant que femmes aux compétitions sportives.
- Inversement, le test de Barr est "paradoxalement positif" donc de type féminin, dans la maladie de Klinefelter où, en dépit de testicules atrophiques, d'une faible pilosité de la face et du thorax, d'une hypertrophie des seins, il s'agit d'hommes authentiques, mais qui possèdent au moins un gonosome X supplémentaire (dans le caryotype habituel est XXY). C'est donc en tant qu'homme qu'ils doivent s'inscrire dans les compétitions, mais leur hypovirilité et la faiblesse de leur musculature en feraient de bien piètres athlètes !

Il convient à présent de rappeler quelques généralités sur les caractères héréditaires (d'après J. Frézal (44)).

Chaque chromosome est en double exemplaire au sein du noyau des cellules somatiques. En un emplacement donné, les chromosomes d'une même paire peuvent porter le même gène ou au contraire des gènes différents. Dans la première éventualité, le sujet est dit Hohozygote. Dans la deuxième, hétérozygote.

On appelle génotype la constitution génétique des individus, et allèles, les gènes qui peuvent occuper un même emplacement chromosomique.

Le phénotype est l'apparence du sujet. Le phénotype dépend en premier lieu du génotype et de l'action réciproque des gènes allèles. Le phénotype des sujets AA et BB est aisément déterminé (A et B étant un couple de gènes allèles). Les premiers ont le phénotype A, les seconds le phénotype B. Le phénotype des sujets AB est différent selon les cas :

- Si A est dominant par rapport à B (B récessif par rapport à A), les sujets AB ont le phénotype A comme les sujets AA.
- Si A et B sont intermédiaires ou co-dominants, le phénotype est AB ;

Ainsi, aux trois génotypes correspondent, selon les cas deux ou trois phénotypes.

Etudions maintenant quelques données de

l'HEREDITE DOMINANTE AUTOSOMIQUE qui pourrait être en cause dans le syndrome testicule féminisant.

Définition :

En génétique générale, on dit qu'un caractère est dominant quand le gène qui en est responsable exerce le même effet à l'état simple hétérozygote, ou à l'état double homozygote.

En génétique humaine, on appelle dominant, un caractère déterminé par un gène qui se manifeste à l'état hétérozygote. Dans la plupart des cas, nous ignorons ce que serait l'homozygote correspondant. Il est vraisemblable, comme le suggèrent certains exemples qu'il serait différent de l'hétérozygote, ce qui peut se marquer par des malformations ou des troubles plus importants ou par leur apparition plus précoce et une évolution plus rapide. Il serait donc préférable de parler de maladie à l'état hétérozygote plutôt que de maladie dominante.

C'est le mode héréditaire qui est apparemment le plus fréquent.

On reconnaît un caractère dominant aux faits suivants :

- 1) les sujets atteints, garçons ou filles, naissent toujours d'un taré, l'autre parent est normal.
- 2) dans les fratries des malades, on compte en moyenne un sujet malade pour un sujet sain.
- 3) dans ces familles, les tarés se retrouvent exclusivement dans la descendance des sujets atteints et les germains (frères ou sœurs) épargnés n'ont eux-mêmes que des enfants sains.

Ces caractères s'expliquent aisément :

- 1) les sujets atteints naissent, très généralement d'un mariage entre un homozygote normal AA et un hétérozygote chez qui le caractère apparaît. Les autres types de mariage susceptible de donner naissance à des tarés sont, pour des raisons statistiques, beaucoup plus rares.

- 2) du mariage entre un homozygote et un hétérozygote naissent deux catégories d'individus semblables à leurs parents et en proportion égale :

$$AA \times AB = 1/2 AA + 1/2 AB$$

En effet, hors de la division réductrice, le sujet AA ne forme qu'une catégorie de gamètes qui renferment tous le gène A. Le sujet hétérozygote AB forme deux catégories de gamètes qui comprennent soit A soit B. La présence de l'un étant exclusive de la présence de l'autre et la probabilité de ces événements étant $p(A) = p(B) = 1/2$ (en principe, car on connaît des exemples expérimentaux où les probabilités sont différentes).

Les sujets sains sont homozygotes pour le gène normal, ils ne possèdent pas le gène pathologique.

REGLES ET OBSERVATIONS

Comme toutes les règles, celles-ci comportent des exceptions. Certaines ne sont qu'apparentes et résultent dès lors du hasard :

- dans une famille individuelle, disons de 5 enfants, on peut n'avoir aucun taré, ou au contraire en dénombrier 2, 3 ou ... 5.
- Grands échantillons :

Une deuxième exception apparente tient au mode de sélection des cas. Généralement les familles que nous étudions ne sont pas sélectionnées à partir des parents tarés, mais à partir des enfants, c'est-à-dire que nous comptons uniquement des fratries qui comprennent au moins un malade. Notre distribution est tronquée et dans ces conditions les proportions brutes qui sont trouvées dans une série sont supérieures à $1/2$. Des méthodes de correction sont donc indispensables.

D'autres exceptions à la règle de la dominance régulière sont indépendantes de toute considération statistique. Dans certains cas, un sujet sain donne naissance à un sujet taré. On fait souvent appel aux notions de pénétrance et d'expressivité pour expliquer ces faits.

La pénétrance d'un gène s'exprime par le pourcentage de sujets qui parmi tous les porteurs d'un gène ont une manifestation quelconque de ce gène. Si tous les sujets hétérozygotes pour un gène "dominant" sont atteints, la pénétrance du gène est égale à 100 %.

L'expressivité, c'est la façon dont le gène se manifeste quand il le fait.

Cette pénétrance et cette expressivité des gènes dépendent de différents facteurs :

a) autres gènes dits "modificateurs"

On en connaît peu d'exemples certains en génétique humaine, ce qui ne signifie pas qu'ils soient rares ou peu importants.

b) âge et sexe

Certains caractères sont plus fréquents ou se manifestent presque exclusivement dans un sexe. Il s'agit là de phénomènes de limitation au sexe qui n'ont rien à voir avec l'hérédité liée au sexe. Exemple : la calvitie, la goutte, l'hémochromatose.

Pour conclure ces notions de pénétrance et d'expressivité, il faut reconnaître qu'elles sont, bien que consacrées par l'usage, quelque peu ambiguës. Souvent, en effet, ce que nous appelons ainsi et que nous rapportons aux gènes, ne dépend pas de celui-ci mais du milieu dans lequel il manifeste son action et des moyens d'observation dont nous disposons.

Généralités sur l'HEREDITE LIEE AU SEXE

et en particulier sur l'hérédité récessive due au sexe

Les caractères liés au sexe sont déterminés par des gènes qui sont portés par l'hétérochromosome sexuel X

A la suite de constatations expérimentales, on a pensé que le chromosome X était fait de deux parties, l'une impaire qui n'a pas d'homologue sur le chromosome Y, l'autre paire qui serait commune ou homologue à X et à Y. En réalité, il paraît maintenant très peu probable que cette partie paire existe dans l'espèce humaine où l'on ne voit jamais les chromosomes X et Y s'apparier lors des divisions cellulaires.

Les observations dites d'hérédité partiellement ou incomplètement liées au sexe, rapportées à des gènes situés sur cette portion paire doivent donc être reconsidérées.

Le chromosome Y a un rôle masculinisant. Cependant, on ne connaît pas de caractère qui puisse être considéré comme des exemples surs de cette hérédité holandrique (le mieux établi étant l'hypertrichose auriculaire.)

Transmission par un gène récessif lié au chromosome X

Règles :

- Les sujets atteints d'une maladie héréditaire liée au sexe naissent très généralement du mariage entre une femme conductrice hétérozygote pour le gène et d'apparence normale et d'un homme normal.
- Un tel mariage donne théoriquement quatre catégories d'individus, en proportions égales.

La femme a la constitution xX , l'homme XY ; de leur union naît :

xX	conductrice hétérozygote
XX	homozygote normale
xY	garçon "taré"
XY	garçon normal

En moyenne, parmi les soeurs des malades, une sur deux aura elle-même des garçons atteints. Ainsi la maladie atteint les garçons et se transmet par les femmes saines.

Remarque :

Les proportions observées de sujets atteints sont soumises aux lois du hasard, comme nous l'avons dit en étudiant la dominance et la récessivité autosomique.

Une tare récessive liée au sexe peut être transmise de façon latente par des femmes conductrices sur plusieurs générations et apparaître à l'état sporadique. Ici encore, cas sporadique ne signifie pas maladie acquise.

Devant un cas sporadique, une autre hypothèse doit être évoquée, celle d'une mutation récente.

Le mode héréditaire récessif lié au sexe est un des plus faciles à reconnaître en génétique. Aussi en connaît-on de nombreux exemples : une cinquantaine dont aucun ne concerne le "sexe". Le testicule féminisant pourrait donc être une possible exception.

Avant d'affirmer une hérédité récessive liée au sexe, tous les critères précédents doivent être remplis, et en particulier la non transmission de la tare d'un homme à son fils. On conçoit donc que dans le syndrome du testicule féminisant où la tare rend ses porteurs masculins inaptes à la reproduction, il devient difficile de conclure!... Un gène dominant autosomique rendant l'homme stérile et ne se manifestant pas chez la femme donne en effet le même type de généalogie qu'un gène récessif lié au sexe et rendant l'homme stérile.

Ainsi, dans le syndrome du testicule féminisant le choix reste à faire entre la tare récessive liée au sexe et la tare autosomique dominante limitée au sexe.

Après l'exposé théorique de ces généralités, voici ce que nous pouvons dire :

Le syndrome du testicule féminisant est une affection génétique, comme le démontre la fréquence des atteintes familiales.

La transmission se fait par voie indirecte à travers la lignée maternelle. Les femmes porteuses du gène, cliniquement saines (encore que l'on retrouve parfois chez la mère de l'intersexué une dépilation axillo-pubienne) donnent naissance à des garçons et à des filles sains, à des hermaphrodites, enfin à des filles porteuses du gène.

Deux théories sont en présence :

Transmission par un gène récessif lié au chromosome X

Transmission par un gène autosomique dominant

(la transmission par une non disjonction inconstante des chromosomes X est rejetée).

1. Transmission par un gène récessif lié au chromosome X

Grünbach et Barr ont montré par l'étude de 16 pédigrées que le rapport hommes atteints hommes sains est très proche de la valeur théorique attendue 1/1 (valable également dans la deuxième théorie)

D'autres anomalies sont liées de façon certaine au chromosome X : hémophilie, daltonisme, groupe sanguin Xg.

Les cas de Nillson (140), Stewart (167), Morris (127), Mac Kusick (113), ne montrent pas une corrélation absolue entre la transmission du syndrome du testicule féminisant et celles des autres anomalies. Il convient à ce sujet de rappeler quelques aspects théoriques concernant les liaisons entre loci (Lodaret-Dubreuil (102) :

- le linkage est la liaison entre deux ou plusieurs loci. Cela signifie que ces loci sont portés par le même chromosome et qu'ils ne subissent pas la ségrégation indépendante. En d'autres termes, cela veut dire que les gènes qu'ils portent, passent ensemble d'une génération à l'autre plus souvent qu'on le voudrait le hasard.

- Liaison entre loci et association entre caractère

Si deux loci sont liés, ils passeront généralement ensemble d'une génération à l'autre, et les caractères déterminés par les gènes qui occupent ces loci se manifesteront simultanément. La liaison entre loci provoque donc une association entre certains caractères d'une même famille ; mais il faut ajouter à cette proposition quelques réserves essentielles :

- Dans une famille l'association habituellement constatée peut être rompue : ainsi si A et B sont deux caractères associés, on pourra trouver des sujets qui possèdent A mais non B, et inversement il se produit des recombinaisons, conséquence des crossing over survenant lors de la méiose, en nombre impair, entre deux loci étudiés.
- Si l'on considère plusieurs familles, on constatera que ce ne sont pas toujours les mêmes caractères qui seront associés. Dans l'une A sera associé à B. Dans une autre, il sera associé à b, allèle de B etc... Ceci s'explique par le fait que chaque locus porte l'un quelconque d'une série de gènes allèles.

En conséquence, si l'on étudie une population d'individus et non une série de familles, on ne retrouve plus aucune association entre les caractères.

La fréquence des associations entre A d'une part et B, b ou b¹ d'autre part, est exclusivement fonction des fréquences restrictives de ces différents gènes, et indépendante du fait que leurs loci sont situés sur un même chromosome. Toutefois ceci n'est vrai que si un nombre suffisant de générations s'est écoulé pour que la population ait atteint son niveau d'équilibre. Celui-ci est atteint d'autant plus vite que les loci en question sont moins proches l'un de l'autre. En effet, s'ils sont très rapprochés, la probabilité qu'il se produise un crossing over entre eux est extrêmement faible. Les recombinaisons seront exceptionnelles et les loci et les gènes qu'ils portent resteront associés pour de très nombreuses générations, soit en phase soit en répulsion.

La liaison entre les loci est donc une forme très particulière de l'association entre les caractères et la seule constatation d'une telle coïncidence ne suffit pas pour évoquer la proximité sur un même chromosome des gènes responsables.

Dans l'étude des cas du syndrome du testicule féminisant où il existait une autre anomalie associée, dont la liaison au chromosome X est indubitable, on constate des dissociations dans la transmission; mais les loci porteurs des gènes responsables peuvent être suffisamment éloignés les uns des autres pour permettre de fréquents crossing over.

Stewart (167) relève par exemple deux cas d'association testicule féminisant - daltonisme, dans deux familles différentes.

- Dans l'une de ces familles, le sujet atteint a une "soeur" qui est un cas de testicule féminisant, mais sans daltonisme, et un frère normal mais atteint de dyschromatopsie.

De même Nillson (140) rapporte le cas d'une fillette de 16 mois atteinte du syndrome et d'hémophilie A et dont un frère plus âgé est sexuellement normal mais hémophile.

Au total, les cas de Nillson, Stewart, Morris, Mac Kusick ne montrent pas de corrélation absolue entre la transmission du syndrome du testicule féminisant et celles des autres anomalies, moyennant quoi, il faut soit admettre des possibilités de crossing over

soit expliquer la transmission du syndrome
PAR UN GENE AUTOSOMIQUE DOMINANT

Théoriquement, il existerait quatre caryotypes :

XX Rr	conductrice hétérozygote (peut-être dépilée)
XY rr	homme normal
XX rr	femme normale
XY Rr	testicule féminisant

R représentant le gène autosomique dominant responsable de la non réponse de l'organe cible aux androgènes.

r : gène récessif conditionnant la réponse normale.

L'union d'une conductrice XX Rr avec un homme sain donne $1/4$ d'homme sain, $1/4$ de femme saine, $1/4$ de conductrice apparemment saine et $1/4$ d'intersexué.

Nous citerons, comme cas très particulier, celui rapporté par Mirouze qui, outre ses particularités cliniques (présence d'un utérus avec menstruations provoquées) et biologiques, présentait une anomalie autosomique 13 - 15.

Décrite pour la première fois par Lejeune, Turpin et Decourt, dans un syndrome de Klinefelter, cette anomalie a été retrouvée dans d'autres observations.

- Walder et Harris ont observé chez 11 membres d'une famille, répartis sur 3 générations, et sans manifestation clinique notable à l'exception de propositus qui présentait une aménorrhée primaire mais avec des chromosomes sexuels normaux.
- Degrouchy et collègues ont constaté la même anomalie autosomique chez une fille et sa mère toutes deux atteintes d'un syndrome poly-spondylique. Ces auteurs pensent que les malformations vertébrales de leurs malades sont la conséquence d'une délétion partielle distale d'un chromosome 14 ou 15, consécutive à la translocation.
- Enfin, plus récemment, Jagiello a observé cette translocation 13 - 15 chez 7 des 18 membres d'une même famille étudiée sur trois générations. Un seul, le propositus, était anormal. Il avait eu en effet un syndrome neurologique, associant hydrocéphalie, strabisme bilatéral, diplégie spasmodique et équino valgus.

La signification de cette anomalie autosomique mérite d'être discutée dans ses rapports avec le testicule féminisant : il nous semble difficile d'établir une relation précise entre les deux faits. La multiplicité des malformations associées à ce type de translocation ainsi que le grand nombre des porteurs latents permettent de penser que cette anomalie n'a pas de conséquence immédiate pour le sujet qui en est porteur.

ASPECTS PARTICULIERS

sur les plans psychologique
et juridique

ASPECT JURIDIQUE

Certains cas exceptionnels de testicule féminisant ont été rapportés, où le problème d'un changement de sexe d'état civil s'est trouvé posé.

La question de la rectification de l'acte de naissance est donc à connaître. (Elle se pose bien plus souvent dans les pseudo hermaphrodisme féminins ou dans les hermaphrodismes vrais).

De façon générale, voici ce qu'il en est :

L'article 57, alinéa 1er du Code Civil précise que l'acte de naissance énoncera le sexe de l'enfant. Cet acte de naissance est rédigé immédiatement après la déclaration de la naissance, laquelle doit être faite dans les trois jours de l'accouchement. Ainsi, dès la naissance, le sexe doit être déterminé, afin que mention du sexe soit portée dans l'acte de naissance. L'enfant est dit de sexe masculin ou féminin. Des difficultés apparaissent dans la pratique de l'état civil lorsque le sexe est incertain ou contesté.

Dans les cas de testicule féminisant, le sexe n'est jamais incertain à la naissance. Par contre, certaines observations on rapporté des cas de contestation secondaire.

Quoiqu'il en soit :

- a) si le déclarant fait connaître à l'officier d'Etat Civil que l'enfant présente un sexe indéterminé, il appartient à l'officier public de faire constater le cas par un médecin délégué. Si ce dernier déclare ne pas pouvoir se prononcer, le maire doit indiquer dans l'acte que l'enfant est "de sexe indéterminé". (Gérard Lyon - Caen. La condition juridique de l'hermaphrodite, supplément de la revue du Praticien, 1er mars 1961, tome Xi, n° 7).

De toute manière, le cas doit être signalé au Procureur de la République, lequel pourra toujours ultérieurement,

si le sexe a été déterminé avec certitude, introduire une action en rectification de l'acte.

- b) si l'acte de naissance contient l'énonciation d'un sexe déterminé, il peut arriver que postérieurement l'exactitude de la mention concernant le sexe soit contestée. Si l'erreur est grossière, si elle est le fait du déclarant ou de l'officier de l'Etat Civil, si donc aucun doute n'est possible sur la réalité du sexe, il y a lieu simplement à rectification de l'acte de naissance, et la correction de la mention relative au sexe entraînera sans difficulté la modification des prénoms qu'il conviendra, selon les hypothèses, de masculiniser ou de féminiser.

Beaucoup plus délicat apparaît le problème posé par l'intersexualité : l'acte de naissance contient l'énonciation d'un sexe et l'exactitude de la mention est contestée, mais il ne s'agit plus d'une erreur manifeste : quelle solution convient-il d'adopter en présence des anomalies de la nature ?

Une première question se pose, celle de savoir quelle est la définition juridique du sexe ?

De même qu'il conviendrait que la législation donne une définition de la mort, de même il est nécessaire de préciser la notion du sexe que retient le droit positif français. Ce n'est pas dans la loi que nous pouvons découvrir une telle définition, mais dans la jurisprudence relative au mariage. La loi ne dit pas expressément que pour se marier, il faut être de sexe différent ; pourtant il convient d'observer qu'aux termes de l'article 75, dernier alinéa du Code Civil, l'officier de l'Etat Civil "recevra de chaque partie, l'une après l'autre, la déclaration qu'elle se prendre pour mari et femme".

Ainsi est-il possible de rattacher à un texte cette condition "évidente" de validité du mariage : la différence de sexe. La Cour de Cassation proclame que le sexe est déterminé par les apparences extérieures ; peu importe donc l'imperfection et même le défaut d'organe caractéristique du sexe (absence d'utérus et d'ovaires par exemple). Pour appartenir à un sexe donné, il suffit qu'il existe un sexe apparent, et le mariage est valable dès lors que les deux époux ont des sexes apparents opposés.

Le droit positif tient compte du sexe morphologique déterminé essentiellement par l'aspect des voies génitales externes.

De l'intersexualité avec ses catégories (hermaphrodisme vrai, pseudo hermaphrodismes), il faut distinguer nettement ce que l'on appelle le transsexualisme :

Certains hommes normalement constitués se considèrent comme des femmes à qui il a été donné un corps masculin par suite d'une erreur de la nature, ils demandent une intervention chirurgicale visant à l'ablation de leurs organes sexuels (castration) associée à des traitements endocriniens et des plasties, en vue d'obtenir une morphologie de type féminin.

DONNEES PSYCHOLOGIQUES DU PROBLEME

Dans le syndrome du testicule féminisant, le nouveau-né est déclaré sans hésitation de sexe féminin.

Dans l'enfance, certaines observations relatent le changement de sexe malencontreux effectué à l'occasion de la cure chirurgicale d'une hernie étranglée, où l'on découvre un testicule. L'observation de Thellier - Henrion (171) avec changement de sexe à deux reprises, est exceptionnelle et a posé des problèmes psychologiques remarquablement résolus.

Le diagnostic est souvent porté à la puberté ou lors du mariage. Dans ce cas, l'attitude adoptée est la suivante :

Les testicules sont dénommées kystes en laissant la malade dans l'ignorance d'un soit-disant "sexe réel". Faire le contraire expose à des troubles sérieux psychopathiques pouvant conduire au suicide comme dans le cas publié par Neugebauer et Tardieu (cité par Ombredanne).

L'attitude adoptée par le Pr. Lejeune est la suivante :

"Nous avons l'habitude, au laboratoire, de ne pas transmettre le résultat du caryotype XY à ces jeunes filles, et de leur donner seulement comme indication : absence d'ovaires avec caryotype normal".

La jeune fille ou la jeune femme est seulement prévenue qu'elle ne sera jamais réglée et n'aura jamais d'enfant.

Les cas relatés où un changement de sexe s'est avéré nécessaire nous amène à préciser certaines données psychologiques

actuelles concernant la notion même de sexe. Nous empruntons ces notions au Dr. Meer (121) qui étudie l'orientation psychosexuelle de l'enfant. Cette orientation psychosexuelle est sans rapport avec les autres critères du sexe génétique, gonadique, hormonal.

En 1955, Money et Hampson (125) apportaient les conclusions suivantes :

Le "gender role" est toujours parallèle au sexe assigné et à l'éducation reçue.

Le "gender role" est fixé de façon indélébile et irréversible à partir de deux ans et demi, et ne peut donc être modifié sans conséquences psychologiques désastreuses après cet âge.

Le "gender role" que l'on pourrait traduire par "rôle sexuel" étant : "ces choses qu'une personne dit et fait pour se révéler lui-même ou elle-même comme ayant la position de garçon ou d'homme, de fille ou de femme. Cela inclut la sexualité dans le sens érotique, mais n'est pas limité à cela".

Money nuance ses positions en 1963 et dit qu'il existe des exceptions : les enfants qui n'ont pas réussi à assimiler le "gender role" correspondant au sexe assigné et à s'identifier à ce sexe.

A.M. Rocheblave Spenle essaye de préciser le "rôle sexuel"

Il distingue :

- le rôle sexuel sous son aspect érotique
- le rôle sexuel socio-personnel ou intersubjectif
- le rôle sexuel idéal

Le rôle sexuel sous son aspect érotique est l'identification du sujet à un sexe donné dans les situations érotiques.

Le rôle sexuel socio-personnel intersubjectif comprend toutes les attitudes envers autrui et plus spécialement d'un sexe par rapport à l'autre. Attitude qui fait dire d'une femme qu'elle est féminine (coquetterie, douceur), d'un homme qu'il est viril (courage, énergie, galanterie...).

Le rôle sexuel idéal comprend les goûts et les intérêts du sujet, révèle certaines de ses aspirations et s'actualise souvent dans le choix d'une profession.

Ces trois aspects sont habituellement, mais non toujours, orientés dans le même sens.

Devant le problème posé par un changement de sexe, il importe de déterminer quelle est l'orientation psycho-sexuelle profonde de l'hermaphrodite.

Différents facteurs entrent en jeu :

- le rôle des parents
- l'histoire personnelle du sujet
- l'attitude de l'entourage
- la morphologie
- l'influence hormonale.

LE ROLE DES PARENTS

Un sentiment de doute chez les parents peut se traduire par une attitude éducative floue.

Un sentiment d'angoisse peut entraîner une attitude de sur-protection qui entraîne le repliement de l'intersexuel sur lui-même et dans sa famille.

Une attitude indifférente des parents peut entraîner une attitude indépendante de l'enfant.

HISTOIRE PERSONNELLE DU SUJET

Le climat familial, les conflits traversés, les traumatismes affectifs modèlent la personnalité et déterminent l'orientation psycho-sexuelle de façon unique pour chaque sujet.

L'ATTITUDE DE L'ENTOURAGE

Elle représente pour le sujet l'idée que la société se fait de lui. La reconnaissance de son sexe par l'entourage induit en effet la reconnaissance et l'acceptation de son sexe par l'enfant.

LA MORPHOLOGIE

Elle intervient dans l'édification du rôle sexuel d'un sujet par la représentation personnelle qu'il se fait de son propre corps, par l'image que s'en fait la société et qu'elle lui renvoie. Plus l'image donnée est ambiguë, plus l'image renvoyée est équivoque.

L'INFLUENCE HORMONALE

Il n'y a pas de corrélation nette entre la sécrétion hormonale et le rôle sexuel.

CONCLUSIONS :

A la dominante initiale du sexe assigné à la naissance, s'ajoutent d'autres éléments : attitude réactionnelle des parents, leur doute, la structure familiale, l'histoire personnelle du sujet, les éléments morphologiques et hormonaux.

L'orientation psychosexuelle de l'enfant que l'on croit déceler au cours de conversations avec les parents où lors du premier contact avec l'enfant est insuffisante. Les parents peuvent prêter une vision "conformiste" du rôle sexuel.

L'incertitude du rôle sexuel rend compte, semble-t-il, de sa malléabilité, et de la possibilité d'effectuer un renversement du rôle sexuel.

Si le rôle sexuel est parfaitement orienté et fixé dans le sens du sexe assigné, le changement de sexe semble être à rejeter.

Ailleurs, le sujet peut prendre le contre-pied de son sexe d'assignation et par réaction d'hypercompensation, il développe uniquement les caractères du sexe opposé. Le changement de sexe répond aux aspirations profondes.

Si la décision de changement de sexe est adopté, les modalités en sont alors les suivantes :

La phase de préparation comprendra des séances de psychothérapie, une explication anatomique de l'anomalie sexuelle et du nouveau rôle sexuel.

Puis la deuxième étape consiste dans le changement d'habits, le transfert de salle.

La troisième étape est la phase chirurgicale.

Il ne faut donc pas minimiser le risque psychologique que représente un changement de sexe dans l'enfance ou l'adolescence, mais il ne faut pas non plus rejeter cette possibilité à priori.

Les notions exposées sont valables pour tout changement de sexe. Nous relatons maintenant l'observation de Thellier - Henrion (171) avec double rectification de sexe pour l'illustrer dans un cas de testicule féminisant.

Philippe T..., employé de banque, adolescent de 19 ans est hospitalisé en 1960 en urologie pour la cure d'un hypospadias pénoscrotal.

A la naissance, déclaré sans discussion de sexe féminin, reçoit le prénom de Nicole.

A 45 jours, cure d'une hernie inguinale droite étranglée. On découvre un testicule. On le considère alors comme un garçon porteur d'un hypospadias vulviforme avec cryptorchidie. On effectue un changement de sexe légal.

Elevé en garçon sous le prénom usuel de Philippe.

A cinq ans, deuxième intervention : suture des grandes lèvres, descente dans le néoscrotum des deux testicules, désenlèvement du clitoris.

A sept ans, troisième intervention : plastie urétrale.

A 13 ans, nouvelle tentative de plasti urétrale.

L'habitus est nettement féminin.

Au point de vue du psychisme : Notre sujet est heureux enfin, de pouvoir se confier, d'exposer ses doutes et ses incertitudes. Elevé en garçon et considéré comme un homme par ses camarades de travail, il se sent beaucoup plus femme qu'homme. Ses goûts ont toujours été et restent féminins. Dans son enfance, il joue à la poupée. Dans son adolescence il préfère coudre ou tricoter. Il n'a aucune expérience sexuelle, mais son appétit sexuel est nettement orienté : il préfère les beaux garçons aux belles filles.

Problème thérapeutique : Fallait-il entreprendre un nouveau changement de sexe chez ce sujet de 19 ans, élevé depuis l'enfance en garçon, alors que la majorité des auteurs admet que l'orientation psychosexuelle est "entièrement sous la dépendance de l'éducation que les sujets reçoivent en fonction du sexe qui leur a été légalement conféré" (Decourt) et qu'il est pratiquement impossible d'envisager un changement légal de sexe à l'âge de la puberté ?

Nous avons exposé à notre sujet, particulièrement compréhensif et intelligent, les vicissitudes d'un changement tardif de sexe et d'état civil. Sa décision a été formelle, il voulait être femme.

Intervention le 20 janvier 1961.

Les seins, au dire du malade, se seraient développés en même temps que s'accomplissait une transformation dans le sens féminin.

"Nicole" a voulu qu'on lui donne rapidement un vagin normal. Nous lui avons expliqué que ce néo vagin devrait être immédiatement fonctionnel, seul gage de la réussite de l'intervention. Elle a préféré la servitude d'un mandrin presque constamment à demeure à la désillusion de sa soeur qui avait vu fuir son fiancé au lendemain de l'intervention...

Le 24 février 1961 a été créé un néo vagin.

Du point de vue psychique, le changement de sexe était tellement souhaité qu'il n'a eu aucun retentissement fâcheux. Au contraire, très vite Nicole s'est fardée, coiffée, habillée comme une femme. Elle a très vite acquis également un comportement très féminin, ne nous ménageant ni les roueries, ni les sourires, ni les crises de larmes à la moindre contrariété. Son transfert en salle de femmes a été parfaitement accepté de sa part et de la part de ses nouvelles compagnes.

Au point de vue chirurgical : notre observation rappelle avec quelle prudence on doit éviter dans la première enfance tout geste que l'avenir pourrait faire regretter.

Le problème ne consiste pas à cette date, à faire coïncider les organes génitaux externes avec les sexes gonadiques et génétiques, mais avec ce que le sujet pourra être effectivement à l'âge adulte.

Cependant cette observation prouve que dans certains cas exceptionnels le sexe assigné par l'Etat Civil et dans lequel l'enfant a été élevé n'est donc pas obligatoirement tabou (sujet intelligent et bien déterminé dans un sens psycho-affectif précis)".

Nous avons insisté sur certains aspects particuliers, juridiques et psychologiques, posés dans certains cas de testicule féminisant.

LE PROBLEME GENERAL POSE est celui de l'attitude à prendre vis-à-vis des gonades. L'attitude communément admise est la castration bilatérale post-pubertaire (Molinoff (124), Netter (134), Hauser (70), Southren (164), Desphandé (32), Morris (127)...) .

Cette attitude se défend sur les arguments suivants :

- 1) le testicule fonctionnel est nécessaire à l'apparition de la puberté morphologique.
- 2) le risque de dégénérescence testiculaire existe comme dans tout testicule ectopique, mais n'existe pas avant la puberté.

Une exception, un tératome malin chez un sujet de 14 ans (Charlmichael et Oldfield (21)).

Toutes les autres transformations malignes observées se sont produites non seulement après la puberté, mais encore après 30 ans, ce qui donne un large laps de temps pour intervenir. Le risque de dégénérescence est apprécié de façon variable :

Jones et Scott (86) : 5 % des cas
 Sterne et Vandevort : jusqu'à 20 %
 Morris - Maxwell et Goldberg, Wachstein et Scorza (175),
 Netter (134) : 5 à 9 % des cas.

Dans la statistique de Morris en 1953, sept transformations malignes sur 83 cas colligés, soit 8,4 % des cas.

Il s'agissait de : 3 séminomes
 1 sarcome
 1 carcinome alvéolaire
 1 arrhénoblastome
 1 tératome

En 1963, sur 50 nouveau cas colligés par Morris, il note encore 11 cas constitués surtout de séminomes (toutes les observations concernent des sujets de plus de 30 ans).

C'est pourquoi,

AVANT LA PUBERTE, les testicules sont laissés en place, la famille étant prévenue de la nécessité d'une intervention chi-

chirurgicale ultérieure.

(La notion familiale, l'absence de col utérin ou de vagin, la coelioscopie, la détermination des sexes génétique et chromatinien ne laisse persister aucune ambiguïté sur la nature des gonades).

APRES LA PUBERTE, la castration bilatérale peut entraîner des bouffées de chaleurs, parfois très marquées, une atrophie des seins, rarement. Une oestrogénotérapie substitutive permet de faire disparaître ces manifestations, ainsi que d'assurer une trophicité vaginale satisfaisante.

Pour permettre des rapports sexuels normaux, on aura recours, selon les cas, à des dilatations vaginales ou à des plasties.

CONCLUSIONS

Les sujets atteints du syndrome du testicule féminisant ont un morphotype parfaitement féminin, et pourtant, l'examen révèle de bien curieuses particularités. Cet examen est motivé le plus souvent par l'existence chez une jeune fille ou une jeune femme d'une aménorrhée primaire, ou par la découverte d'une hernie inguinale. Or il n'existe ni utérus ni col et le vagin est court.

Les sexes chromatinien et génétiques sont masculins :

Le test de Barr est négatif et le caryotype est 44 XY.

Ces "filles" ou ces "femmes" possèdent deux testicules dont les éliminations hormonales se situent dans la zone masculine normale (mais le rapport A/E se rapproche de la zone féminine).

Les dosages hormonaux de base sont dans l'ensemble normaux et ce, pour les oestrogènes, les androgènes, les 17 OH stéroïdes. La valeur sécrétoire du testicule se déduit des modifications observées par les épreuves dynamiques de stimulation freinage, et par la comparaison des dosages avant et après castration. Cette dernière entraîne par exemple une augmentation notable du taux de FSH, une baisse nette des 17 ceto stéroïdes et des oestrogènes.

Les dosages urinaires, mesurant une excrétion, reflet indirect d'une sécrétion, sont précisés par les dosages de testostérone plasmatique, et parfois du sulfate de DEHA ou du sulfate d'androstérone.

Enfin, les incubations testiculaires, la détermination du taux de production in vivo cerne encore de plus près l'étude fonctionnelle testiculaire hormonale.

L'anomalie est transmise par des femmes saines, à pilosité ambosexuelle parfois à peine diminuée. Elle atteint un ou plusieurs sujets génétiquement mâles au long de la lignée maternelle.

On ne peut conclure formellement en faveur des deux hypothèses actuellement en cours : hérédité récessive liée au sexe, ou hérédité autosomique limitée au sexe.

Cette maladie génique doit avoir comme support physiopathologique une insensibilité des tissus récepteurs aux androgènes. Le rapport androstérone sur Etiocholanolone tend vers la zone féminine.

L'attitude thérapeutique la plus généralement adoptée consiste dans la castration bilatérale post-pubertaire. Ces testicules fonctionnels sont en effet nécessaires à la puberté sur le plan du morphotype. Cette puberté se fait constamment sur le mode féminin. Le nouveau-né étant déclaré sans hésitation aucune de sexe féminin, les cas où les problèmes d'un changement de sexe se trouvent posés sont exceptionnels.

Les risques de dégénérescence du testicule semblent exister dans des proportions identiques à celles de tout testicule ectopique.

La fréquence du syndrome ne paraît pas négligeable, la possibilité d'une vie sociale et conjugale normale rend compte de l'intérêt des enquêtes familiales.

Telles sont les données essentielles du testicule féminisant, qui représenterait 15 à 20 % des états intersexués et à peu près 1/3 des cas de pseudo-hermaphrodisme mâle.

Vu, le Président de Thèse
Professeur F. LEPAGE

Vu, le Doyen de la faculté
Professeur G. BROUET

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
J. ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - ABOULKER et BERGE
Le traitement chirurgical des anomalies du sinus urogénital.
Colloque sur la fonction endocrine du testicule.
Paris Juillet 57, 470-479.
- 2 - ARMSTRONG (CN)
Diversities of sex.
Brit. Med. J. 1. 1. 173. 1955.
- 3 - ASPILLAGA (M. J.) NEU (R.L.)
Chromosomal endoreduplication in a case of testicular
féminisations. Lancet 1, 937 1964.
- 4 - BARBER et PROSPER.
The testicular féminising syndrom.
Obst. Gynec. 19, 269, 1962.
- 5 - BARJON (P) CRASTES de PAULET (A)
Etude biologique d'une observation de testicule féminisant.
Ann. Endoc 26, 569, 1964
- 6 - BARNO (A)
Testicular féminisation syndrom in pseudo-hermaphroditis.
Am. J. Obst. Gynec. 84, 710, 1962.
- 7 - BARR.
The skin biopsy test of chromosomal sex.
Anat. Rec. 121, 387, 1955.
- 8 - BEAULIEU, MAUVAIS JARVIS
Différence entre les métabolismes des androgènes chez
l'homme et chez la femme.
Ent. Bichat, Biologie 677 1964.
- 9 - BETTY (D) CHAMP (C.J.)
a case of pseudo-hermaphroditis. Brit. Med, J. 1. 1. 369
1953
- 10 - BEEK et BERTAUX .
Intersexualités : aspect pathologique et clinique.
Sem. Hopitaux de Paris 1960. 36, 1, 14-19
- 11 - BERGMAN (S) REITALU (J)
Pseudo-hermaphroditis in two sisters.
Act. Obst. Gynec. Scandinav. 42, 138, 1963.

- 12 - BERTHRONG (R) GOODWIN
Estrogen production by the testis. J. Clin. Endoc. 1949
9, 579-592.
- 13 - BLANCHARD (R)
Testicule féminisant Thèse de Nancy 1961.
- 14 - BLEYER.
Pseudo-hermaphroditism. Report of two cases in a family.
AM. J. Surg. 76, 443, 1948.
- 15 - BOUTE. FANARD. LIMAGE.
Bilans hormonaux avant et après castration dans un cas de
pseudo-hermaphrodisme masculin.
Ann. Endoc. Paris 1952. 13, 513-516.
- 16 - BOTELLA. LLUSIA (J)
Über das syndrom des pseudo-hermaphrod. mit totaler
Féminisierung.
Arc. Gynök 182, 675, 1953.
- 17 - BRICAIRE (H) THOYER ROZAT.
A propos d'un cas de testicule féminisant.
Bull. Fed. Soc. Gyn. Obst. 10, 130, 1958.
- 18 - BUCHOLZ (R) NOCKE (L)
Arch. Gynök 198, 412, 1963
- 19 - BURGER.
Determination of testosterone in human peripheral and
adrenal venous plasma.
J. Clin. Endoc. 24, 432, 1964
- 20 - BURGERMEISTER (J.J.)
Contribution à l'étude d'un type familial d'intersexualité.
J. Genet. Humaine 2, 51, 1953.
- 21 - CARMICHAEL (R)
A case of complete male of pseudo-hermaphroditism with intra-
abdominal Teratoma testiculis.
J. Path. Bact. 39, 617, 1934.
- 22 - CAVALERO.
Male pseudo-hermaphroditism in three siblings.
A. M. A. Arch. Path. 55, 142, 1953
- 23 - CHU EHY
Karyotypic analysis of a male pseudo-hermaphroditism with
syndrom of testicular féminisation.
G. Clin. Endoc. 20, 1609, 1960.
- 24 - CORNET (L) GOURILLON, LICHTENBERGER.
Testicule féminisant une observation de trois soeurs.
Presse médicale 71, 2 099, 1963

- 25 - DAINO (J. A.)
Leydig. Cell. Tumor of testis in male pseudo-hermaphroditism.
with testicular féminisation.
New-York J. Med. 63, 2 258, 1963
- 26 - DAVID (R.R.)
Stéroïd métabolism in the syndrom of testicular féminisation.
J. Clin. Endoc. 25, 1393, 1965.
- 27 - DEAMER (W. C.)
Testicular féminisation
Amer. J. dis. Child. 1954, 88, 14
- 28 - DECOURT (J) et JAYLE.
Pseudo-hermaphrodisisme mâle avec hyper-androgénie cortico-
surrénale.
ANN. Endoc. 1960, 21, 4, 528, 532.
- 29 - DE LA GENIERE (P)
Anomalie des organes génitaux.
Ann Gynec. Obst. 51, 57, L899.
- 30 - DEL CASTILLO
Syndrom produced by absence of the germinal epithelium.
J. Clin. Endoc. 1947, 7, 493-502.
- 31 - DESORGHE, DE BEER.
1 cas de testicule féminisant.
J. Sc. Med. Lille 1962, 80, 847.
- 32 - DESPHANDE, WANG.
Hormones studies on cases of testicular féminisation.
Stéroïdes 6, 437, 1965.
- 33 - DIECKWE (W)
Die Antiken Hermaphroditismus.
Zbl. Gynäk 23, 294, 1957.
- 34 - DORFMAN (R.J.)
Stop press lecture. Second international Congress of
Endocrinology.
London Août 64.
- 35 - DRAY (F)
Mesure testosterone plasma veineux périphérique chez l'adulte
normal.
Bull. Soc. Chim. Biol. 47, 2 145, 1965.
- 36 - DRAY (F) REINBERG (A)
Rythme biologique de la testosterone libre du plasma chez
l'homme adulte sain.
Cr. Acad. Sciences Paris 261, 573, 1965.

- 37 - DROBJNAK
Unsere beobachtung über biosynthese der Sexualhomone bei
4 fällen von testicular féminisierung.
Arch. Gynäk 198, 421, 1963.
- 38 - ERNOULD et STEENEBRUGGEN
1 cas de pseudo-hermaphroditisme.
AN. Endoc. 17, 490, 1956.
- 39 - EVANS et RILEY
Pseudo-hermaphroditism : a clinical problem
Obst and gynec. 1952, 2, 363-378
- 40 - FIEUX
Anomalies du développement des organes génitaux.
J. M. Bordeaux 502, 1871.
- 41 - FINKELSTEIN, FORCHIELLI.
Estimation of testosterone in human Plasma.
J. Clin. Endoc. 21, 98, 1961.
- 42 - FLOR
Testicular féminisation syndrom
J.A.M.A. 181, 375, 1962
- 43 - FRENCH, BAGGET
Testicular féminisation clinical morphological and bio-
chemical studies
J. Clin. Endoc. 25, 661, 1965.
- 44 - FREZAL
Mode de transmission de transmission des caractères mono-
factoriels.
Biologie internat n° 2. Collège de Med. des Hop. de Paris.
- 45 - GAUS, RUBIN
Apparent female infants with testes and hernies.
Am. J. Dis. Child 194, 82, 1962
- 46 - GASPAR (M. R.)
Children with hernies testes and female external genitalis.
- 47 - GAYRAL, BARRAUD
11 cas de testicule féminisant
Toulouse Med. 61, 637, 1960.
- 48 - GELLE, RENARD, VANDENABELLE
Quelques réflexions sur le problème de la sexualité.
Bull. Féd. Soc. Gynec. Obst. Franco 1955, 7, 4, 432-435.
- 49 - L. de GENNES BRICAIRE
Les gynécomasties
Colloque sur la fonction endocrine du testicule.
Masson. Paris Juillet 57, 387-403.

- 50 - GILBERT DREYFUS
Les pseudo-hermaphroditisme masculins.
Act. Endoc. Pitié Paris 1960.
- 51 - GILBERT DREYFUS, MORICARD
Tumeur féminisante du testicule avec gynécomastie.
Ann. Endoc. Paris 1948, 9, 136-148.
- 52 - GILBERT DREYFUS, SAVOIE
Etude d'un cas familial d'androgynofidisme avec hypospadias grave, gynécomastie et hyper oestrogénie.
Ann. Endoc. Paris 1957, 18, 1, 93-120.
- 53 - GOLDBERG -MAXWELL
Male pseudo-hermaphroditism proved by surgical exploration and microscopic examination.
J. Clin. Endoc. 8, 367-1948.
- 54 - GOUYGOU (C)
Exploration anatomique et hist. de la glande interstitielle.
Colloque sur la fonct. Endoc. du testicule.
Paris juillet 1957, 222-258.
- 55 - GORDON (G. B.) MILLER (L.R.)
Electron microscopic observation of the gonad in the testicular féminisation.
Lab. Invest. 13, 152, 1964.
- 56 - GRANDJON, YANOTTI
Deux socurs androgynofides
Presse Med. 65, 2 180, 1957.
- 57 - GREENBLATT (R.B.)
Sex reversal in pseudo-hermaphroditism.
Am. J. Obst. Gynec. 1955. 70. 1 165-1 181.
- 58 - GRIFFITHS
Stéroïd biosynthesis in vitro by cryptorchid testes.
J. Clin. Endoc. 23. 1 044. 1963.
- 59 - GREULICH (W.W.)
Testicular tumors
Am. J. Cancer 1936. 28. 496-511.
- 60 - GRUMBACH (M.M.) BARR (M.L.)
Cytologic testes of chromosomal sex in relation to sexual anomalies in man.
Recent. Prog. Horm. Res. 14. 255. 1958
- 61 - GUILLEMIN
Trois socurs hermaphrodites externes.
Bull. Fed. Soc. Gyneco. Obst. Franco 1952. 4. 755-759
- 62 - GUINET (P)
Le pseudo-hermaphroditisme masculin
Revue prat. Paris 58. 8. 18. 2 135-2 147.

- 63 - GUINET et BERTRAND
Le pseudo-hermaphrodisme féminin.
Rev. Lyon Med. 1960. 9. 113.
- 64 - GUINET, NOEL, MORMEX.
Les tumeurs du testicule à cellules de Leydig avec
signes endocriniens.
Rev. Lyon Med. 1955. 4. 93-100.
- 65 - GUINET et NORMAND
Les anomalies du sinus uro-génital.
Colloque sur la fonct. endoc. du test.
Juillet 57 Paris 276. 294.
- 66 - GUINET et PUTELAT
Etude anatomo-clinique de l'hermaphrodisme vrai
Rev. Prat. Paris 1961. 11. 7. 677-685.
- 67 - HAIN (A.M.)
A case of intersexuality.
J. Obst. Gynec. Brit. Emp. 54. 97. 1947.
- 68 - HAKKI (B) BERKMEN
Pseudo-hermaphrodisme masculin de deux sexes.
Bull. Fed. Soc. Gyn. Obst. 1955. 7. 4. 413.
- 69 - HARBONNIE (R)
Etude hormonologique à propos d'un cas de testicule
féminisant.
Thèse de médecine. Lille 1960.
- 70 - HAUSER
Testikulär feminisierung die inter sexualität :
Overzier (C) Stuttgart p. 261. 1961.
- 71 - HAUSER, KELLER
Testikuläre feminisierung bei Erwachsenen Schweiz
Med. Wehr 87. 1573. 1957.
- 72 - HENRION
Le syndrome du testicule féminisant.
Gyn. Obst. 62. 505. 1963.
- 73 - HOLLANDER (N)
The microdetermination of testosterone in human spermatic
vein blood.
J. Clin. Endoc. 18. 966. 1958
- 74 - HORTON (R), ROSNER
Studies of testosterone metabolism in man.
Clin. Res. 12. 116. 1964.

- 75 - HORTON (R) SKINSAKS
Testosterone production and metabolic clearance rates
with volumes of distribution in normal adult man and
women.
Act. Endoc. 48. 446. 1965.
- 76 - HUDSON (B) COGHLAN (J.F.)
The estimation of testosterone in biological fluids
Anst. J. Exp. Biol. Med. Sc. 41. 235. 1963.
- 77 - HUDSON (B) COGHLAN (J.F.)
The measurement of testosterone in biological fluids in
the evaluation of androgen activity.
Proc. II d. int. Congr. Endoc. London 1964.
- 78 - HUGGINS et MOULDER
Estrogen production by Sertoli cell tumors of the testis
Cancer res. 1945. 5. 510. 514.
- 79 - HUGUIER et GRANDJON
Pathologie chirurgicale. Tome III.
Gynec. Paris 56. Flammarion.
- 80 - HUIS UNT VELD
Colloque sur la fonc. endoc. du testicule
Paris Juillet 57. 139-156.
- 81 - IKKOS (D)
Testicular feminisation.
Act. Endoc. 32. 222. 1959.
- 82 - JACOBSSER, BAIKIE
Chromosomal sex in the syndrome of testicular feminisation.
Lancet. 2. 591. 1959.
- 83 - JAGIELLO (G)
Prevalence of testicular feminisation.
Lancet. 1. 329. 1962.
- 84 - JAMAIN et LE GROS
Les androgynoides.
Gynec. et Obst. 1952. 51. 2. 138-146.
- 85 - JAYLE et SHOLLER
Colloque sur la fonc. endoc. du testicule.
Paris Juillet 57. 201-221.
- 86 - JONES et SCOTT
Hermaphroditism genital anomalies and related endocrine
disorders .
Baltimore, Williams et Wilkins 1958.

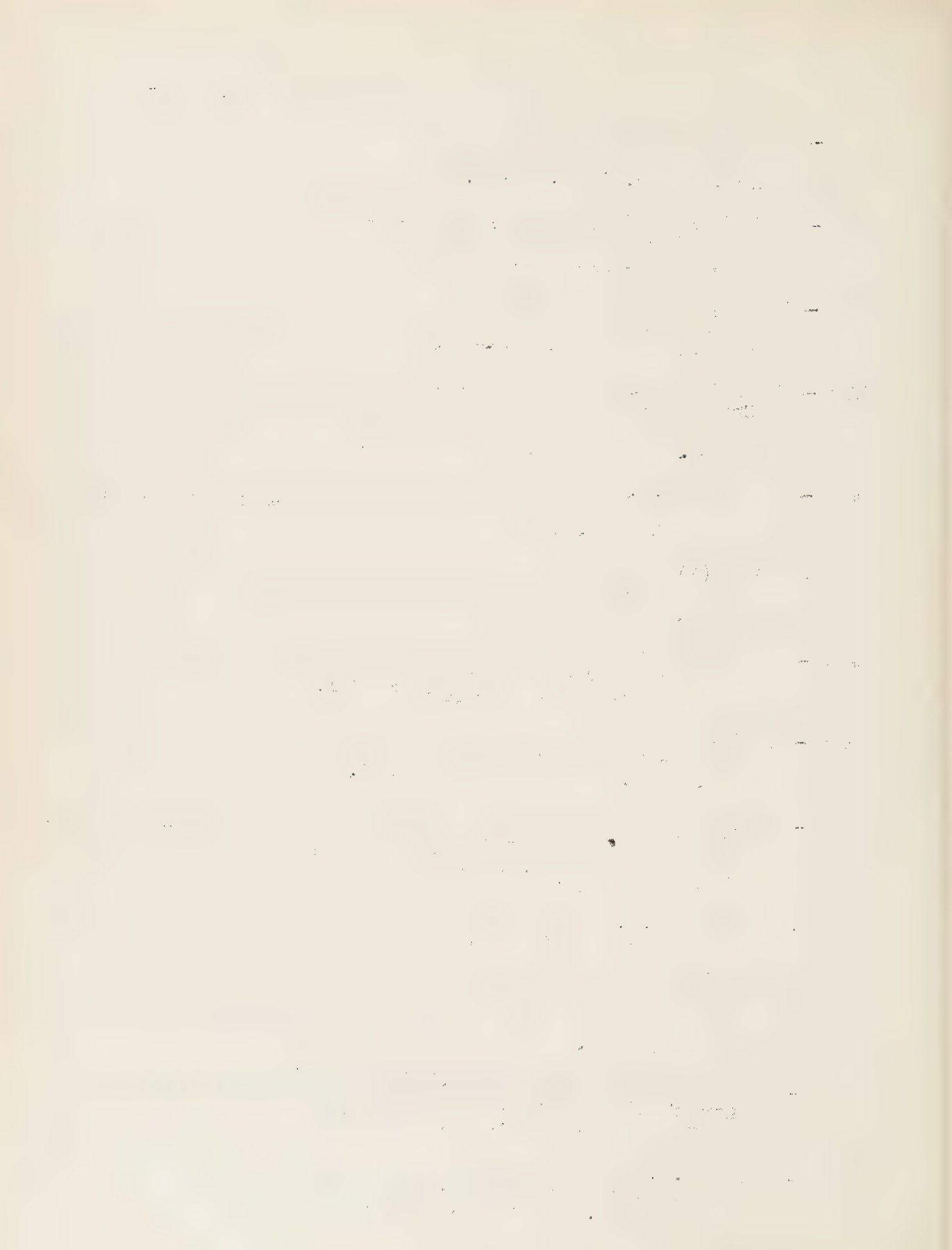
- 87 - JONES et WILKINS
Gynecological operations in 94 patients with intersexuality.
Am. J. Obst. Gynec. 1961. 82. 5. 1 142-1 153.
- 88 - JOST (A)
Etude d'embryo. et de physio. génitales chez le lapin.
Ann. Endoc. 4. 221. 1943.
- 89 - JOST (A)
Les bases biologiques de l'interprétation de certaines anomalies sexuelles.
Ann. Endoc. Paris 1956. 17. 4. 479-484.
- 90 - JOST (A)
Colloque sur la fonct. endoc. du testicule.
Paris Juillet 57. 9-18.
- 91 - KASE (N)
Steroid synthesis in the cryptorchid testis; trois cas of testicular feminisation.
Am. J. Obst. Gynec. 91. 102. 1965.
- 92 - KENDALL (B) LOWENBERG
Testicular feminisation : report of 2 cases occurring in siblings.
Obst. Gynec. 20. 551. 1962.
- 93 - KESSLER (A)
Über einen Weiteren Fall von totaler testikuläre feminisierung mit stiel gedrehter hydrosalpinx
Geburtsh. Frauen hkd 19. 508. 1959.
- 94 - KIKA (K)
Endocrinological aspect of 1 case of pseudo-hermaphroditism male.
Gynec. 143. 33. 1957.
- 95 - KIRCHHOFF (H)
Männlicher Scheinzwitter Med. Klin. 53. 1. 636. 1958.
- 96 - KIRCHNER (M. A.)
Plasma ketosteroids and testosterone in man.
J. Clin. Invest. 44. 657. 1965.
- 97 - KLINEFELTER
J. Clin. Endocrinol. 1942. 2 615-627.
- 98 - KOLLER (Th.)
Eine seltene Beobachtung von pseudo-hermaphroditismus.
Schweiz. Med. Wschr. 24. 191. 1943.

- 99 - KONIG (P. A.)
Genetische, endokrinologische, und psychosexuelle Problem
bei testikuläre feminisierung.
Geburtsch. Frauen hkd. 20. 166. 1960.
- 100 - KORENMAN (S.G.)
Is Testosterone glucuronoside uniquely derived from
plasma testosterone ?
J. Clin. Invest. 43. 2 125. 1964.
- 101 - LAFOURCADE
Le déterminisme génétique du sexe.
Rev. du Prat. 1961 Paris. 11. 7. 649-665.
- 102 - LEDINOT-DUBREUIL
Aspect théorique des liaison entre loci.
Thèse de médecine. Paris.
- 103 - LEJEUNE (J)
Le déterminisme génétique du sexe dans l'espèce humaine.
Thèse de sciences. Paris. 1960.
- 104 - LEJEUNE, GAUTIER, TURPIN
LES chromosomes humains en culture de tissus.
C.R. Acad. Sc. Paris. 59. 248-602.
- 105 - LEJEUNE, TURPIN, GAUTIER
Analyse caryotypique de trois pseudo-hermaphrodismes mâle.
C.R. Acad. Sc. Paris. 1960. 250-618.
- 106 - LELONG et JAYLE
Les anomalies de la détermination sexuelle.
Sem. Hop. Paris. 1959. 59. 12. 581.
- 107 - LENZ (W)
Quelques remarques sur le travail de Taillard et Prador.
J. Génét. Hum. 8. 199. 1959.
- 108 - LEOPOLD
Ein männlicher Scheinzwitter.
Arch. Gynäk. 8. 487. 1875.
- 109 - LEPRAT
Le pseudo-hermaphrodisme mâle.
Rev. Prat. Paris 1961. 11. 7. 697-706.
- 110 - LEWIS
Feminising testis tumor
J. Urol. Baltimore 1950. 64. 518-523.
- 111 - LUBS
Familial pseudo-hermaphroditism.
J. Clinic. Endoc. 19. 1 100. 1959.

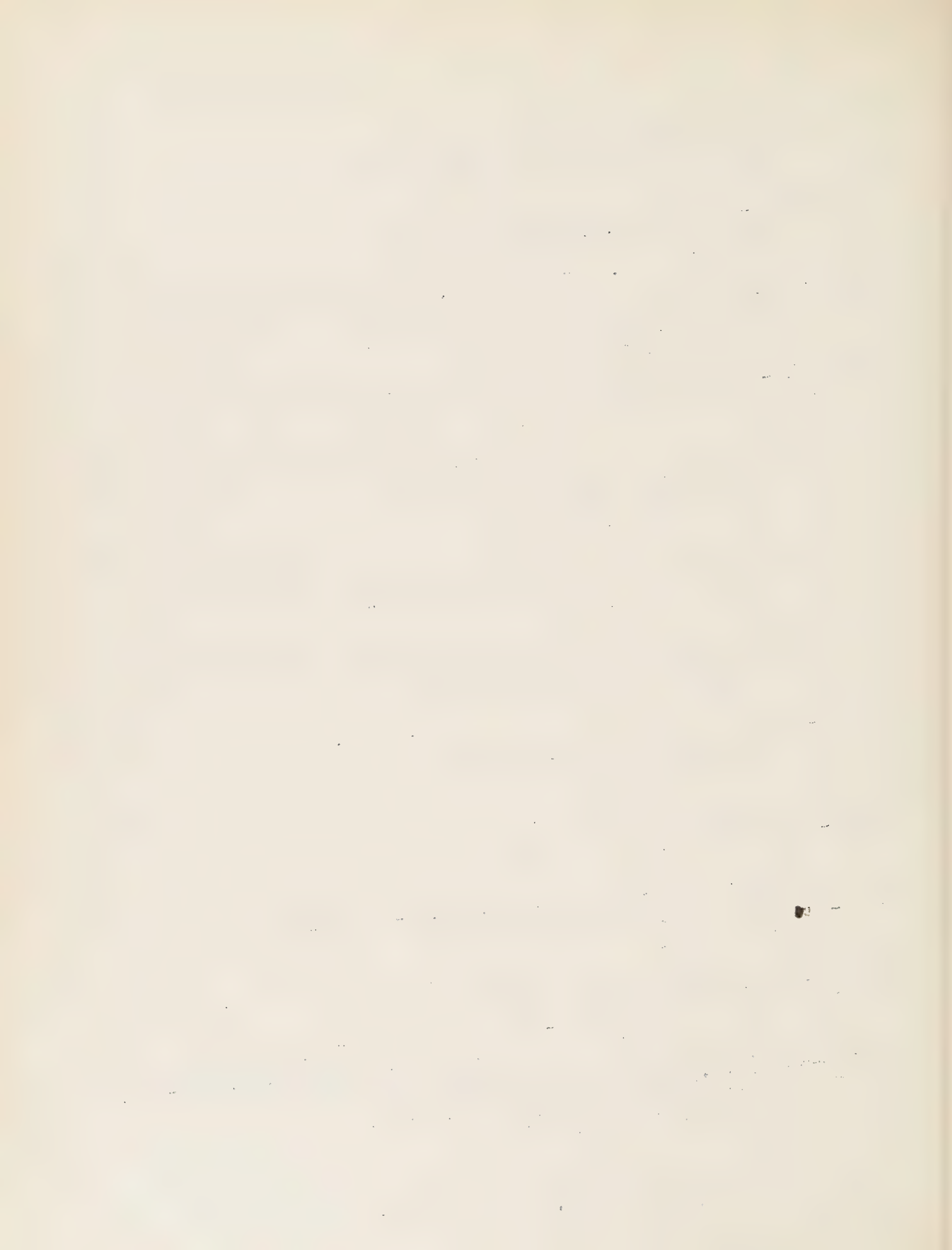
- 112 - LYON GERARD
La condition juridique de l'hermaphrodite.
Suppl. Rev. Prat. 1/3/61. Tome XI n° 2.
- 113 - MAC KUSIK (V.A.)
On the X chromosome of man.
Quart. Rev. Biol. 37. 69. 1962.
- 114 - MADDOCK et NELSON
The effects of chorionic gonadotrophin in adult man.
J. Clin. Endoc. 1952. 12. 985-1 014.
- 115 - MAGGI (A.V.)
Sull ermaphroditismo.
Arch. Sc. Med. 87. 86. 1949.
- 116 - MAMOU (J)
Pseudo-hermaphroditisme mâle par hyper oestrinisme
surrénal.
Sem. Paris. 1959. 35. 2 777-2782.
- 117 - MARSHALL
Testicular feminising syndrom two cases.
Obs. Gyn. 12. 284. 1958.
- 118 - MARTIN (J.P.)
La chirurgie réparatrice chez les intersexuels.
Rev. Prat. Paris. 1961. 11. 7. 725-737.
- 119 - MARTINEZ, MONTEZ (E.A.)
Prensa. Med. Arg. 46. 394. 1959.
- 120 - MAY (H)
Reconstruction and rehabilitation of pseudo and true
hermaphroditism including a case of testicular
feminisation.
Plast. Reconst. Surg. 1955. 13. 201-215.
- 121 - MEER
Les changements de sexe.
Thèse de médecine. Paris 66.
- 122 - MISHELL (D.R.)
Familial intersexuality : a report of three cases.
Am. J. Obst. Gynec. 35. 960. 1938.
- 123 - MAHADJENI (R)
Contribution à l'étude du testicule féminisant.
Thèse de médecine. Paris 62.

- 124 - MOLINOFF, ARMSTRONG
Testicular feminisation.
Am. J. Obst. Gynec. 83. 382. 1962.
- 125 - MONEY, HAMPSON
Hermaphroditism. Recommendations concerning assignment
of sex, change of sex.
Bull. Johns-Hopk. Hosp. 1955. 97. 284-300.
- 126 - MOORE, FRANKLIN, WILLS
Diagnosis and management of individuals with hermaphro-
ditic external genitals.
Am. J. Obst. Gynec. 1962. 89. 9. 1175-1183.
- 127 - MORRIS (J.M.L.)
Syndrom of testicular feminisation in pseudo-hermaphrodi-
tism.
Am. J. Obst. Gynec. 65. 1192. 1953.
- 128 - MORRIS-MAHESH (V.B.)
Further observation of the syndrom of testicular
feminisation.
Am. J. Obst. Gynec. 87. 731. 1963.
- 129 - MOWSZOWICZ
Mesure du glycuronide de testosterone urinaire.
Thèse Med. Paris. 1965.
- 130 - NEHER -
Ein Neuartiges glycol aus Hodengewebe.
Helv. Chim. Acta. 46. 1083. 1963.
- 131 - NEHER, KAHNT
Steroid transformation in vitro by testicular
feminisation.
Act. Endoc. 49. 177. 1965.
- 132 - NEIMANN, PIERSON
Aperçu sur la différenciation sexuelle.
Sem. des Hop. Paris. 1956. 32. 156-163.
- 133 - NELSON (W.O.)
Sex differences in human nuclei with particular
reference to the Ketosteroid gonad agenosis.
Act. Endoc. 1956. 23. 227-245.
- 134 - NETTER, BRICAIRE, GILBERT DREYFUS, HAMBURGER.
Conduite à tenir devant un état intersexuel.
Pres. Med. 1962. 70. 28. 1403.
- 135 - NETTER, LAMBERT, YANEVA
Un cas de pseudo-hermaphrodisme androgynofide.
C.R. Soc. Franç. Gynec. 19/11/56.

- 136 - NETTER, LUMBROSO
Le testicule féminisant.
Act. Endoc. 1960. 61-70.
- 137 - NETTER, LUMBROSO, YANEVA, et BELLAISCH
Le testicule féminisant.
Ann. Endoc. 19. 994. 1958.
- 138 - NETTER, MUSSET, LAMBERT
Le testicule féminisant.
La Clinique 1957. 513,431.
- 139 - NEUBECKER (R.D.) THEISS (E.A.)
Sertoli cell. adenomas in patients with testicular
feminisation.
Am. J. Clin. Path. 38. 52. 1962.
- 140 - NILLSON (I.M.) BERGMAN
Homophilia A in a "girl" with male sex-chromatin pattern.
Lancet 2. 264. 1959.
- 141 - NOVAK (J)
Testicular tubular adenoma in two sisters.
Am. J. Obst. Gynec. 45. 856. 1943.
- 142 - NOWAKOWSKI (H) LENZ (W)
Genetic aspects in male hypogonadismo.
Rec. Progr. Horm. Res. 17. 53 1961.
- 143 - NUNEZ, FERNANDEZ
Pseudo-ermaphroditismo.
Rev. Clin. Espan. 77. 386. 1960.
- 144 - OLES (H)
Ein Klinischer Beitrag zum Problema des pseudo-hermaphro-
ditismus male mit totaler feminisierung.
Zbl. Gynäk. 80. 1877. 1958
- 145 - PERKINS (C.C.)
Hereditary gonitalism.
Am. J. Surg. 21. 104. 1933.
- 146 - PETTERSON (G) BONNIER (G)
Inherited sex mosaic in man hereditas.
23. 49. 1937.
- 147 - PHILIPP (E) STAEMMLER (H.H.) STANGE (H.H.)
Der männliche Schoinzwitter mit totaler ver Weiblichung.
Deutsch. Med. Wschr. 80. 1721, 1955.
- 148 - PION (R.I.) DIGNAM
Testicular feminisation.
Am. J. Obst. Gynec. 93. 1 067. 1965.



- 149 - PLATE (W.P.)
Testicular feminisation.
Med. T. Genesck. 105. 1666. 1961.
- 150 - POLAILLON
Obs. d'hormaphrodisme.
Bull. Soc. Obst. Gynec. 123. 1891.
- 151 - PRADER (A)
Gonadendysgenese und testikulär feminisierung.
Schweiz. Med. Wschr. 87. 278. 1957.
- 152 - FUCK (T.T.) ROBINSON (A)
Familial primary amenorrhea : testicular feminisation.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 103. 192. 1960.
- 153 - RAYNAUD (A)
Développement des canaux de Müller chez les foetus mâles
de souris irradiés.
Act. Endoc. Paris 1950. 11. 32.
- 154 - REFORZO-MEMBRIVES
El Syndrom de Intersexualidad con testiculo feminizante
Prensa Med. Argent. 45. 561. 1958.
- 155 - RIONDEL (A) TAIT (J.F.)
Estimation of testosterone in human periphorig blood
using 35 S Thiosemicarbazide.
J. Clin. Endoc. 23. 620. 1963
- 156 - ROBERT (H.G.)
Problèmes d'intersexualité.
Rev. Franç. Gynec. 1962. 57. 7-8. 486-494.
- 157 - ROCHE BLAVE SPENLE
Etude psychosociologique PUF.
- 158 - ROUCHY, QUINIOU
Deux obs. de pseudo-hermaphrodisme mâle.
Bull. Fed. Soc. Gyn. Obst. Franç. 1962. 14. 2. 188-191.
- 159 - SMALL (F.A.)
Le mécanisme de la descente testiculaire.
Thèse Med. Genève 1957.
- 160 - SERINGE, BACH
Les différentes variétés de pseudo-hermaphrodisme mâle
ne relevant pas de l'hyperplasie surrénale congénitale.
Sem. Hop. Paris 1961. 37. 57-66.



- 161 - SACHS (L) DANON (M)
The diagnosis of the sex chromosomes in human tissues.
Genetica 28. 201. 1956.
- 162 - SALASSA
Endocrine studies in a case of pseudo-hermaphroditism male.
J. Clin. Endoc. 21. 506. 1961.
- 163 - SHARP
the value of endoscopy in the diagnosis of endocrine disorders.
J. Obst. Gynaec. Brit. Cwlth. 1961. 78. 5. 838-840.
- 164 - SOUTHREN
Plasma concentration and biosynthesis of testosterone in the syndrom of feminising testes.
J. Clin. Endoc. 25. 518. 1965.
J. Clin. Endoc. 25. 1441. 1965.
- 165 - SIBILLA-COGHI
Considerazioni su die casi di criptorchidismo-feminizzante.
Rev. Ostet. Ginec. 1962. 17. 8. 540-555.
- 166 - SNOECK (J)
Etude biologique et clinique d'un cas de pseudo-hermaphrodisme mâle.
Bull. Fed. Soc. Gyn. Obst. Franç. 1952. 4. 627-643.
- 167 - STEWART (J)
Testicular feminisation and colour-blindness.
Lancet. 2. 593. 1959.
- 168 - STERN et VANDEWORT
Testicular feminization in a male pseudo-hermaphrodite
New. Eng. J. Med. 254. 787. 1956.
- 169 - TAILLARD et PRADER
Etude génétique du syndrome de féminisation testiculaire totale et partielle.
J. Genet. Hum. 6. 13. 1957.
- 170 - TEILUM (G)
Estrogen-producing Sertoli cell tumors of human testis and ovary. homologous ovarian and testicular tumors.
J. Clin. Endoc. 1949. 9. 301-318.
- 171 - THELLIER, LETESSIER, HENRION
Deux socurs androgynoides.
Pres. Med. 11/5/63. 71. 1173.

- 172 - THIRIEZ
Thèse de Méd. Paris 57.
- 173 - TURPIN, LEJEUNE
Les maladies humaines par aberration chromosomique.
Jour. Endoc. de la Pitié 27-29/6/1960.
- 174 - VAGUE
Le testicule féminisant. Sa situation nosographique.
Gaz. Med. France. 73. 2003. 1966.
- 175 - WACHSTEIN (M)
Male hermaphroditism.
Am. J. Clin. Path. 21. 10. 1951
- 176 - WARD Mc QUOID
Inguinal hernias, absence of the uterus, and pseudo-hermaphroditism.
Surg. Gynec. Obst. 90. 96. 1950.
- 177- WILKINS (L)
The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence.
Springfield Illinois 1950 et 1957.
Charles C. Thomas éditeur.
- 178 - WILKINS (L)
Anomalities of sex differentiation : classification.
Pediatrics 26. 846. 1960.
- 179 - WILKINS (L) et GRUNBACH
Hermaphroditism classification diagnosis, selection of sex and treatment Pediatrics. 1955. 16. 287-302
- 180 - WILKINS, JONES
Masculinisation of the female fetus associated with administration of progestins during gestation.
J. Clin. Endoc. 1958. 18. 559-585.
- 181 - WOLFF (E)
Les changements de sexe : Paris 46. Gallimard.
- 182 - ZUCKERMANN
The canine prostate in relation to normal and abnormal testicular changes.
J. Path. Bact. 1938. 46. 7-19
- 183 - ZUSPAN (F.P.)
Testicular feminizing syndrom in male pseudo-hermaphroditism.
Am. J. Obst. Gyn. 80. 454. 1960
-

194 - 1945

195 - 1955

196 - 1965

197 - 1975

198 - 1985

199 - 1995

200 - 2005

201 - 2015

202 - 2025

203 - 2035

204 - 2045

205 - 2055

206 - 2065

207 - 2075

208 - 2085

209 - 2095

210 - 2105

211 - 2115

212 - 2125

213 - 2135

214 - 2145

215 - 2155

216 - 2165

217 - 2175

218 - 2185

219 - 2195

220 - 2205

